

**Einfluß verschiedener Bisphosphonate auf die Entwicklung der
Knochenmineraldichte und biochemische Knochenumbaumarker über
einen Zeitraum von 1 Jahr bei Patienten mit Osteoporose**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Anne Perko
geboren am 08.07.1976 in Frankfurt/Oder

Gutachter

1. Prof. Dr. Hein, Jena
2. PD Dr. M. Hippus, Jena
3. PD Dr. Zacher, Berlin

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02. Juni 2003

Thesen

1. Von Knochenerkrankungen sind die Menschen seit Tausenden von Jahren betroffen. Osteoporose ist heutzutage die häufigste Knochenerkrankung. Sie hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen und erzeugt hohe volkswirtschaftliche Kosten. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.
2. Osteoporose ist eine Krankheit, die durch eine verminderte Dichte und gestörte Mikroarchitektur des Knochens mit daraus resultierender erhöhter Brüchigkeit charakterisiert ist.
3. Es kommt zu einem Anstieg der Frakturrate. Durch die Erhebung der Anamnese mit Erfassung möglicher Risikofaktoren, Laboruntersuchungen zum Ausschluß anderer Knochenerkrankungen, beispielsweise Knochenmetastasen, mesenchymale Neoplasien oder Osteomalazien) und die Bestimmung der Knochenmineraldichte läßt sich die Osteoporose vor dem Auftreten von manifesten Frakturen diagnostizieren. Damit wird ein rechtzeitiger Behandlungsbeginn ermöglicht.
4. Ein Pfeiler der Therapie der Osteoporose ist die medikamentöse Behandlung mit Bisphosphonaten, die erstmals vor 20 Jahren eingesetzt wurden. Auf der Suche nach besserer Wirksamkeit werden ständig neue Präparate entwickelt.
5. Bisphosphonate hemmen den Knochenabbau und führen so zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte, was wiederum eine Verminderung des Frakturrisikos zur Folge hat.

6. Vertreter der Bisphosphonate sind z.B.: Risedronat, Alendronat, Ibandronat, Etidronat und Clodronat.
7. Die verschiedenen Bisphosphonate zeigen eine unterschiedliche antiresorptive Potenz. Somit wirft sich die Frage auf, welches Präparat bei welchem Patienten anzuwenden ist und welche Unterschiede sich beim Therapieerfolg bei verschiedenen Patienten ergeben.
8. Die Bestimmung der biochemischen Knochenumbau-marker als dynamische Parameter ermöglicht im Gegensatz zum statischen Parameter der Knochenmineraldichte eine frühe Verlaufskontrolle unter einer antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten.
9. Die Bestimmung biochemischer Knochenumbau-marker wurde für wissenschaftliche Fragestellungen bereits erfolgreich angewandt. Bezüglich der Anwendung in der klinischen Praxis gibt es kontroverse Empfehlungen.
10. Knochenanbaumarker sind z.B. die Alkalische Phosphatase, Osteocalcin und PICP (Carboxyterminales-Prokollagen-I-Extensionspeptid), Knochenabbau-marker sind z.B. Pyridinum-Crosslinks.
11. Bei Frauen mit Osteoporose führt die einjährige Therapie mit Alendronat und Ibandronat zu einer Zunahme der Knochenmineraldichte an der LWS, am Schenkelhals und am Trochanter. Etidronat und Clodronat erhöhen die Knochenmineraldichte nur an der LWS und am Trochanter.
12. Bei Männern mit Osteoporose führt die einjährige Therapie mit Alendronat und Clodronat zu einer Zunahme der Knochenmineraldichte an der LWS, am Schenkelhals und am Trochanter. Ibandronat erhöht die Knochendichte an der LWS und am

Trochanter und vermindert sie am Schenkelhals. Unter Etidronat kommt es zu einer Abnahme der Knochenmineraldichte am Trochanter und am Schenkelhals, zu einer Zunahme lediglich an der LWS.

13. Definiert man als Therapieziel die Erhöhung der Knochenmineraldichte, sind bei weiblichen Patienten die beiden Bisphosphonate Alendronat und Ibandronat den beiden Derivaten Clodronat und Etidronat vorzuziehen. Bei männlichen Patienten sind hinsichtlich der Erhöhung der Knochenmineraldichte Alendronat und Clodronat wirksamer als Ibandronat und Etidronat.
14. Unter der einjährigen Therapie mit Alendronat, Ibandronat und Etidronat kommt es bei weiblichen und männlichen Patienten, unter der Behandlung mit Clodronat nur bei zuletzt Genannten zu einer Verminderung des Knochenanbauparameters Alkalische Phosphatase
15. Die einjährige Therapie mit Ibandronat führt zu Verminderung der Knochenanbaumarker Alkalische Phosphatase, Osteoclastin und PICP. Die Knochenabbauparameter Pyridinum-Crosslinks und auch das Parathormon verhalten sich indifferent, eine tendenzielle Abnahme deutet sich an.
16. Bisphosphonate vermindern die Knochenumbaurate. Dies spiegelt das Verhalten der biochemischen Knochenumbaumarker unter Ibandronat wider.
17. Bei der Langzeittherapie von chronischen Erkrankungen spielen die Dosierung und der Modus der Verabreichung eine besondere Rolle, da sowohl die Wirksamkeit als auch die Stärke der Nebenwirkungen, und damit im weiteren Sinn die Compliance, dosisabhängig sind.

18. Die zyklische intravenöse Therapie mit 0,4g Clodronat ist hinsichtlich der Erhöhung der Knochenmineraldichte wirksamer als die kontinuierliche orale Behandlung mit 0,8g oder 1,6g täglich. Bei hoher Dosierung der Bisphosphonate kommt es offensichtlich zu einer stärkeren Beeinträchtigung der Mineralisation, die sich in der Bilanz auf die Entwicklung der Knochenmineraldichte negativ auswirkt.
19. Durch die zyklische Therapie wird eine erhebliche Reduktion der Nebenwirkungen erreicht. Nach Clodronat und Ibandronat ist inzwischen auch Alendronat im zyklischen Behandlungsschema verfügbar.

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie, Definition, klinische sowie paraklinische Diagnose , Einteilung und Therapie der Osteoporose	1
1.2. Bisphosphonate	3
1.2.1. Entwicklung und molekulare Struktur	3
1.2.2. Wirkmechanismus	4
1.2.3. Pharmakokinetische Eigenschaften	6
1.2.4. Klinische Anwendung	6
1.3. Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels	8
1.4. Langzeitwirkung der Bisphosphonate	10
1.5. Dosierung und Darreichungsform der Bisphosphonate	11
1.6. Zielstellung	12
2. Patienten und Methoden	13
2.1. Datenerfassung	13
2.2. Patienten	13
2.3. Geräte, Chemikalien und Methoden	15
2.3.1. Bestimmung von Pyridinolin und Desoxypyridinolin	15
2.3.2. Bestimmung von PICP im Serum	16
2.3.3. Bestimmung des Parathormon (PTH) im Serum	17
2.3.4. Bestimmung des Osteocalcin (OC) im Serum	17
2.3.5. Bestimmung der Alkalischen Phosphatase (AP) im Serum	17
2.4. Datenauswertung	17
3. Ergebnisse	18
3.1. Einjähriger Einfluß verschiedener Bisphosphonate auf die Entwicklung der Knochendichte und unterschiedliche Laborparameter	18
3.1.1. Veränderung der Knochenmineraldichte	18
3.1.2. Entwicklung der Laborparameter	20
3.1.2.1. Parameter des Knochenanbaus	20
3.1.2.1.1. Alkalische Phosphatase	20
3.1.2.1.2. Osteocalcin und PICP	21
3.1.2.2. Parameter des Knochenabbaus	23
3.1.2.2.1. Pyridinum-Crosslinks	23
3.1.2.2.2. Parathormon	26
3.2. Zweijähriger Einfluß der Therapie mit Clodronat auf die Entwicklung der Knochendichte und Knochenumbau-marker bei verschiedenen Dosierungen	27
3.2.1. Entwicklung der Knochendichte	27
3.2.2. Entwicklung der Laborparameter	29
3.2.2.1. Parameter des Knochenanbaus	29
3.2.2.1.1. Alkalische Phosphatase	29
3.2.2.1.2. PICP	30
3.2.2.2. Parameter des Knocheabbaus: Pyridinum-Crosslinks	30
4. Diskussion	32
4.1. Überlegungen zur Methodik	32
4.2. Effektivität der Bisphosphonate in Abhängigkeit vom Wirkmechanismus	34
4.3. Einfluß der Bisphosphonate auf die Marker der Knochenneubildung	36

4.4.	Vergleich des Therapieerfolges der Bisphosphonate bei weiblichen Osteoporosepatienten	37
4.5.	Bisphosphonate bei männlichen Osteoporosepatienten	40
4.6.	Entwicklung der biochemischen Knochenumbau-marker unter Ibandronat	41
4.7.	Langzeiteffekt des Clodronat	44
4.8.	Dosierung des Clodronat	45
5.	Zusammenfassung	48
6.	Literaturverzeichnis	50
7.	Anhang	62
8.	Danksagung	78
9.	Ehrenwörtliche Erklärung	71
10.	Lebenslauf	72

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie, Definition, klinische sowie paraklinische Diagnose, Einteilung und Therapie der Osteoporose

Von Knochenerkrankungen im Sinne einer Osteoporose sind die Menschen seit Tausenden von Jahren betroffen (Dequeker et al. 1997). Schon Skelette aus der Zeit 4000 v.Chr. aus dem alten Ägypten zeigen osteoporotische Veränderungen (Ackerknecht 1989). Der Begriff Osteoporose fand allerdings erst im zwanzigsten Jahrhundert Eingang in das medizinische Vokabular (Schapira, Schapira 1992). Die Osteoporose ist heutzutage die häufigste metabolische Knochenerkrankung (Fischer 1990). Sie hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen und erzeugt hohe volkswirtschaftliche Kosten (Statz 1990). Die Ausgaben für die Behandlung osteoporotisch bedingter Erkrankungen liegen derzeit in Deutschland etwa bei 3,6 Milliarden DM (Lüpke 1997, Platen 1998), die Kosten für die Therapie der Frakturfolgen werden auf 6-7 Milliarden DM jährlich beziffert (Meyer-Sabellek, Pollähne 2001, Pollähne, Minne 2001). In der BRD sind ungefähr 6 Millionen Menschen von einer Osteoporose betroffen (Karcher 1996, Platen 1998, Pollähne, Minne 2001), Frauen fünfmal häufiger als Männer (Statz 1990). Obwohl die Bundesrepublik zu den zehn reichsten Ländern der Erde gehört, erhalten aufgrund der Sparmaßnahmen im Gesundheitssystem und des Negierens effektiver Therapien nur 20% der an Osteoporose Erkrankten eine adäquate, nach den heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen notwendige Therapie (Meyer-Sabellek, Pollähne 2001, Pollähne, Minne 2001).

Laut WHO-Definition ist die Osteoporose eine Krankheit, die durch verminderte Dichte und gestörte Mikroarchitektur des Knochens charakterisiert ist (Lawrence, Raisz 1997, Pietschmann, Peterlik 1999, Lane et al. 2000). Infolge dessen kommt es zu einer erhöhten Brüchigkeit des Knochens mit einem daraus resultierenden Anstieg des Frakturrisikos (Semmler 1990, Pietschmann, Peterlik 1999, Lane et al. 2000). Der Osteoporose liegen verschiedene, weitgehend unbekannte pathophysiologische Mechanismen zugrunde (Lawrence, Raisz 1997), die in einer Reduktion der Knochendichte münden (Baylink 2000).

Die Diagnostik der Osteoporose stützt sich auf die Anamnese, einschließlich der spezifischen Risikofaktoren wie beispielsweise langjährige Steroideinnahme, Immobilisation oder Kalziummangel (Fleisch 1993), auf Klinik und Laborchemie, Radiologie und in Ausnahmefällen auch auf die Histologie (Kruse 1990, Pietschmann, Peterlik 1999). Bei den klinischen Symptomen stehen belastungsabhängige Rückenschmerzen, Größenabnahme, Rundrücken, Abnahme der Distanz Rippenbogen-Beckenkamm, schräge Hautfalten am

Rücken, Kugelbauch und gehäufte Frakturen im Vordergrund (Gräfenstein 1997). Die radiologische Befundkonstellation besteht aus vermehrter Strahlentransparenz, reduzierter Trabekelzeichnung, Rahmen-, Fisch- und Keilwirbeln und aus einer verminderten Knochendichte (Gräfenstein 1997, Pollähne, Minne 2001). Anhand der Bestimmung spezieller Marker im Blut und Urin läßt sich die Aktivität des Knochenstoffwechsels beurteilen (Westphal 1996). Die Messung der Knochendichte zur Abschätzung des Frakturrisikos (Lawrence, Raisz 1997) und die Bestimmung der biochemischen Parameter des Knochenan- und abbaus bilden heutzutage die beiden paraklinischen Hauptpfeiler der Osteoporosedagnostik (Baylink 2000).

Sowohl bei Männern (Allolio et al. 2000, Orwoll et al. 2000a) als auch bei Frauen werden differentialdiagnostisch primäre von sekundären Osteoporoseformen unterschieden (Pietschmann, Peterlik 1999). Ursachen der sekundären Osteoporose sind beispielsweise die langjährige Einnahme von Kortikosteroiden, gastrointestinale Erkrankungen, Endokrinopathien (Kruse 1990, Pietschmann, Peterlik 1999), vorausgegangene Transplantationen, bei Männern Hyperkalzurie, Alkoholabusus, myelogene Erkrankungen und Hypogonadismus (Anderson 1998, Eastell et al. 1998, Ebeling 1998, Orwoll et al. 2000b).

Nahezu alle therapeutischen Studien zur Osteoporose sind bei postmenopausalen Frauen durchgeführt worden (Allolio et al. 2000), es gibt nur wenig Empfehlungen zur Behandlung osteoporotischer Männer (Kenny, Orwoll, Prestwood 2000, Weber, Drezner 2001). Die meisten Medikamente zur Therapie der Osteoporose sind nur zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen (Meyer-Sabellek, Pollähne 2001). Die Behandlung stützt sich bei beiden Geschlechtern auf mehrere Säulen, wobei medikamentöse und physikalische Therapien, Schmerztherapie sowie Sport eine wichtige Rolle spielen (Balk et al. 1998, Pietschmann et al. 1999). Des weiteren sollte als Basistherapie ein Kalziumdefizit und ein Vitamin-D-Mangel ausgeglichen werden (Allolio et al. 2000, Lane et al. 2000, Meyer-Sabellek, Pollähne 2001). Bei der Behandlung von weiblichen Patienten mit Osteoporose finden folgende Arzneimittel Einsatz: Östrogene, Bisphosphonate, Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren (Lehmann, Allolio 1998, Ettinger 1999, Compston 2000), Calcitonin und Fluoride (Keck 1990, Dambacher 1991, Black et al. 1996). Für männliche Patienten mit Osteoporose sind Fluoride, Testosteron und Bisphosphonate medikamentöse therapeutische Optionen (Anderson 1998, Pietschmann, Peterlik 1999, Allolio et al. 2000).

1.2. Bisphosphonate

1.2.1. Entwicklung und molekulare Struktur

Bisphosphonate wurden erstmals 1865 hergestellt und finden seitdem vielfältigen Einsatz in der Industrie (Zwick 1996). Sie sind von Phosphaten abgeleitet, die früher beispielsweise Waschmitteln beigemischt wurden, um einer Verkalkung vorzubeugen (Dambacher 1992). Es folgte zunächst die Entwicklung von Pyrophosphaten, auf denen die Bisphosphonate aufbauen (Dambacher 1992). Es stellte sich heraus, daß die Bisphosphonate sowohl die Verkalkung als auch die „Entkalkung“ hemmen (Dambacher 1992). Seit 30 Jahren finden sie Einsatz bei verschiedenen Knochen- und Kalziumstoffwechselkrankheiten (Fleisch 1994), seit 20 Jahren werden sie bei der Therapie der Osteoporose verwendet (Reginster 1999). Auf der Suche nach besserer Wirksamkeit werden ständig neue Derivate der Bisphosphonate entwickelt (Bauss 1997).

Bisphosphonate ähneln der Struktur des Pyrophosphat (Compston 1994, Karcher 1996, Bauss 1997, Bell, Johnson 1997, Russell, Rogers et al. 1999), eines endogenen Regulators der Knochenmineralisation (Rogers et al. 2000). Im Gegensatz zu der für Pyrophosphate charakteristischen P-O-P-Bindung weisen alle Bisphosphonate eine gegenüber enzymatischer Spaltung äußerst stabile (Riggs, Melton 1988, Bauss 1997) und gegenüber saurer Hydrolyse resistente P-C-P-Bindung auf (Warncke, Henning 1992, Fleisch 1997a, Rogers et al. 2000) und unterscheiden sich voneinander durch die Seitenkette am Kohlenstoffatom (Fleisch 1994, Ravn et al. 1996, Bell, Johnson 1997). So wurde eine Vielzahl von Bisphosphonaten entwickelt (Fleisch 1993). In vorliegender Untersuchung werden folgende vier Bisphosphonate bezüglich ihres Effektes auf die Knochendichte bei Patienten mit Osteoporose betrachtet: Clodronat, Ibandronat, Alendronat und Etidronat (siehe Abb.1).

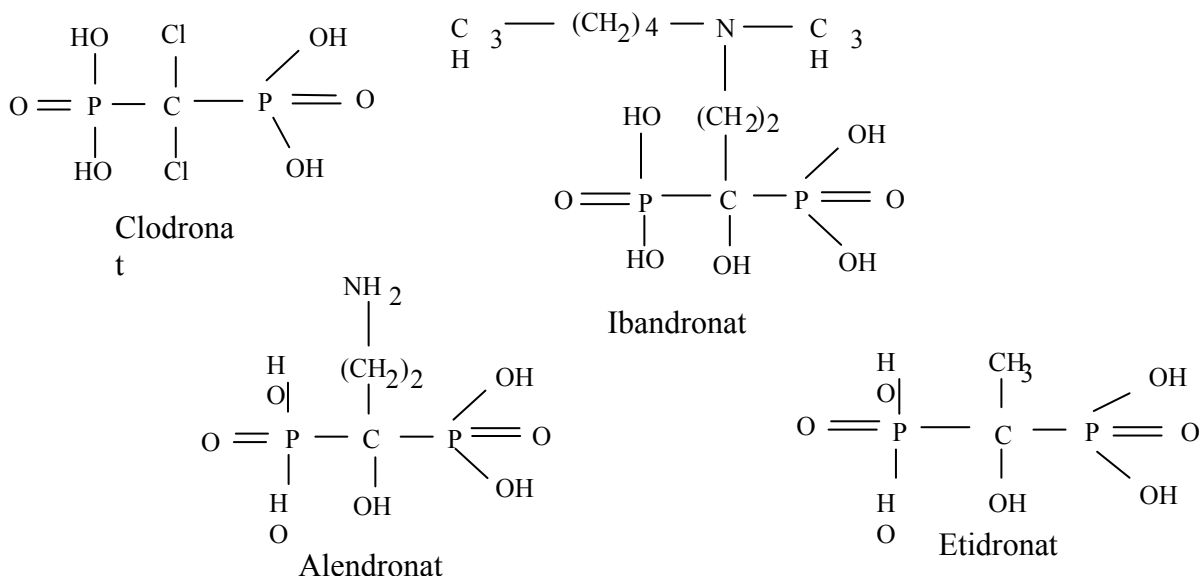


Abb.1 Chemische Formel der vier Bisphosphonate Clodronat, Alendronat, Etidronat (Warncke et al. 1992) und Ibandronat (Rogers et al. 2000)

Bei Clodronat handelt es sich um Dichlormethylenbisphosphonsäure (Warncke, Henning 1992), Ibandronat ist 1-hydroxy-3-(Methylpentylamino)proylen-bisphosphonsäure (Bauss 1997), die chemische Formel für Alendronat ist 4-amino-1-hydroxy-butyliden-1,1-diphosphonat (Riggs, Melton 1988) und die für Etidronat ist 1-Hydroxyethylen-1,1-bisphosphonsäure (Warncke, Henning 1992). Die einzelnen Substanzen der Bisphosphonate zeigen in Abhängigkeit von ihrer Struktur Differenzen hinsichtlich des Wirkungsmechanismus (Rogers et al. 2000).

1.2.2. Wirkmechanismus

Alle Bisphosphonate sind wirksame Inhibitoren der durch Osteoklasten vermittelten Knochenresorption (Ravn et al. 1996, Meiner 1999, Greenspan et al. 2000). Sie weisen eine hohe Affinität zum Kalzium auf und lagern sich an das Hydroxylappatit des Knochens an (Warncke, Henning 1992, Russell, Rogers 1999, Bergstrom et al. 2000). Mit radioaktiv markierten Bisphosphonaten konnte nachgewiesen werden, daß sie dabei die Stellen der Knochenresorption denen der Knochenbildung vorziehen (Rogers et al. 2000). Dort bilden sie eine stabile Barriere gegen die osteoklastische Resorption (Karcher 1996). Sie werden zum Teil von den Osteoklasten aufgenommen und zeigen intrazellulär in Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur verschiedene Wirkmechanismen (Warncke, Henning 1992, Bauss 1997, Rogers et al. 2000).

Man kann die Bisphosphonate nach ihrer molekularen Wirkungsweise grob in zwei Gruppen unterteilen: in die Aminobisphosphonate, dazu gehören Ibandronat und Alendronat, und in die Alkylbisphosphonate, dazu zählen Clodronat und Etidronat (Rogers 1999, Russell, Rogers 1999). Das Aminobisphosphonat Risedronat stand zum Zeitpunkt des Beginns dieser Arbeit vor der Zulassung im Indikationsbereich Osteoporose (Lehmann, Allolio 1998) und wird daher nicht berücksichtigt.

Die Alkylbisphosphonate werden intrazellulär zu toxischen ATP-Analoga verstoffwechselt (Rogers 1999, Russell, Rogers 1999). Sie beeinflussen damit multiple metabolische Schritte, da ATP als wichtigster Energiespeicher und –überträger der Zelle an zahlreichen Stoffwechselvorgängen beteiligt ist (Boss 1993), und induzieren so den Zelltod der Osteoklasten (Rogers et al. 2000).

Der hauptsächliche Wirkmechanismus der Aminobisphosphonate ist die Hemmung einzelner Enzyme des Mevalonatstoffwechsels (Rogers 1999, Reszka et al. 1999, Beek et al. 1999, Fisher et al. 2000), der Teil der Steroidsynthese ist (Bergstrom et al. 2000). Als inhibierte Enzyme identifiziert werden konnten die FPP (Farnesyldiphosphat) -Synthase und die GGPP (Geranylgeranyldiphosphat) -Synthase (Rogers 1999, Beek et al. 1999). FPP und GGPP werden in intakten Osteoklasten an verschiedene, unter anderem GTP-bindende Proteine gekoppelt (Bergstrom et al. 2000). Dieser als Prenylation bezeichnete Prozeß ist für die Funktionstüchtigkeit der GTP-bindenden Proteine notwendig (Beek et al. 1999, Fisher et al. 1999, Rogers et al. 2000). Diese Eiweiße bilden die Grundlage für die Überwachung der Zellmorphologie, für Membranfunktionen, für die Organisation des Zellskeletts, für verschiedenste Transportvorgänge und für die Steuerung der Apoptose (Rogers et al. 2000). Über die Hemmung der Prenylation stören die Aminobisphosphonate somit zahlreiche physiologische zelluläre Prozesse, die letztlich zum Zelltod der Osteoklasten führen können (Beek et al. 1999).

Die induzierte Apoptose scheint jedoch nicht der einzige Wirkmechanismus der Bisphosphonate zu sein (Rogers et al. 2000). In Studien mit menschlichen Osteoklasten zeigte sich in vitro nur unter hohen Konzentrationen von Alendronat und Etidronat eine Verminderung der Anzahl der Osteoklasten (Rogers et al. 2000). In niedriger Konzentration blieb der Gehalt an Osteoklasten gleich, trotz dem eine antiresorptive Wirkung verzeichnet werden konnte (Rogers et al. 2000). Offenbar werden die Osteoklasten zwar gebildet, sie sind aber nicht funktionstüchtig (Fleisch 1993). Bisphosphonate sind in der Lage, Phosphatasen und saure Hydrolasen der Osteoklasten zu hemmen (Fleisch 1993) und die Ausschüttung lysosomaler Enzyme zu verhindern (Henning 1990), so daß die hydrolytische Spaltung der Knochenmatrix blockiert wird (Rogers et al. 2000). Des weiteren zerstören sie das Zellskelett der Osteoklasten sowie die Fähigkeit der Zellmembran zur Endo- und Exozytose (Rogers et al. 2000). Sie hemmen die Glykolyse, die Prostaglandinsynthese und die Milchsäureproduktion, sie steigern die Fettsäureoxidation und sie stimulieren den Trikarbonsäurezyklus (Henning 1990). Es kommt zur Destruktion der Membranstruktur der Region, die der Knochenoberfläche aufliegt und wo die ossäre Resorption vonstatten geht (Rogers et al. 2000). Dabei handelt es sich um reversible Vorgänge (Rogers et al. 2000). Weiterhin hemmen die Bisphosphonate Protonenpumpen (Rogers et al. 2000). Daraus resultiert eine Instabilität des Membranpotentials und eine Störung der Zellaktivität (Schmidt et al. 1995). Aminobisphosphonate verhindern in niedriger Konzentration die Proliferation, die Differenzierung, die Migration und die Verschmelzung von Osteoklastenvorstufen (Rogers et

al. 2000, Ravn et al. 1996). Dagegen wirken die Bisphosphonate ohne Aminogruppe nur auf reife Osteoklasten (Rogers et al. 2000).

Das Aminobisphosphonat Ibandronat vermag über die direkte Hemmung der Squalen-Synthase die Biosynthese des Cholesterins (Rogers et al. 2000) zu beeinträchtigen, dessen Aufgabe unter anderem darin besteht, die Zellmembran zu stabilisieren (Schmidt et al. 1995). Es verfügt somit gegenüber den anderen Aminobisphosphonaten, wie beispielsweise dem Alendronat, über einen zusätzlichen Mechanismus, die Osteoklasten zu schädigen (Rogers et al. 2000).

Bisphosphonate wirken auch über die Osteoblasten (Fleisch 1993, Lentz 1994, Giuliani et al. 1998, D'Aoust et al. 2000), indem sie beispielsweise die Freisetzung von Faktoren hemmen, die das Wachstum der Osteoklasten stimulieren (Fleisch 1994, Reszka et al. 1999). Solch ein Faktor ist beispielsweise das Interleukin-6, von dem verminderte Konzentrationen unter dem Einfluß von Bisphosphonaten gefunden wurden (Adami et al. 1997, Olmos et al. 1999, Pietschmann, Peterlik 1999). Bisphosphonate sollen außerdem die Osteoblasten zur Bildung eines die Osteoklasten hemmenden Faktors anregen (Bauss 1997, Fleisch 1997a). Ein weiterer Mechanismus ist die Verhinderung der Apoptose der Osteoblasten durch Bisphosphonate (Adachi, Papaianou 2001), wofür beispielsweise Alendronat (Plotkin et al. 1999) und Etidronat (Plotkin et al. 1999, Abe et al. 2000) bekannt sind.

In Abhängigkeit von der chemischen Struktur und vom Wirkmechanismus ergibt sich eine differierende klinische Wirksamkeit (Fleisch 1993, Rogers et al. 2000).

In folgender Untersuchung soll die Struktur-Wirkungs-Beziehung der Bisphosphonate analysiert werden.

1.2.3. Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bisphosphonate weisen eine niedrige Resorptionsrate auf (Warncke, Henning 1992, Fleisch 1993, Gertz et al. 1995). Nach Resorption werden sie etwa zur Hälfte in den Knochen eingelagert und zur anderen Hälfte renal eliminiert (Fleisch 1993). Die niedrige Resorptionsquote bedingt den Verabreichungsmodus: Für eine optimale Bioverfügbarkeit müssen sie mit kalziumfreien Getränken auf nüchternen Magen eingenommen werden (Fleisch 1993). So war es naheliegend, Bisphosphonate zu entwickeln, die parenteral gegeben werden können. Solch intravenös zu verabreichende Derivate sind beispielsweise Ibandronat (Bauss 1997, Dooley, Balfour 1999) und Clodronat (Tsai et al. 1999, Filipponi et al. 2000).

1.2.4. Klinische Anwendung

Die Bisphosphonate Alendronat (Fosamax, MSD, Haar) und Etidronat (Didronel-Kit, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Weiterstadt) sind für die Behandlung der postmenopausalen

Osteoporose seit einigen Jahren zugelassen. Ibandronat (Bondronat, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim), dessen Anwendungsgebiet bisher in der Therapie der tumorinduzierten Hypercalcämie liegt, ist zur Behandlung der sekundären Osteoporose als Folge hämatologischer Systemerkrankungen oder diffuser Knochenmetastasierung solider Tumoren zugelassen (Meyer-Sabellek, Pollähne 2001). Clodronat (Ostac 520, Roche, Grenzach-Wyhlen), das bisher bei der durch maligne Krankheiten induzierten gesteigerten Knochenresorption eingesetzt wird, findet sich noch in der klinischen Prüfung bezüglich der Behandlung der Osteoporose. Trotz fehlender Zulassung der parenteralen Bisphosphonate Ibandronat und Clodronat für die „normale“ Osteoporose, ermöglicht die Therapiefreiheit bei sorgfältiger Indikationsstellung den Einsatz des notwendigen Medikaments (Meyer-Sabellek, Pollähne 2001). Ein weiteres, seit 2000 in Deutschland für die Behandlung der Osteoporose zugelassenes Bisphosphonat ist das Risedronat (Actonel, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Weiterstadt).

Bei Ratten hatte zunächst Alendronat die größte Wirksamkeit auf die Hemmung der Knochenresorption, gefolgt von Clodronat und Etidronat (Warncke, Henning 1992). Hinsichtlich der Verminderung des Knochenabbaus zeigte Ibandronat im Tierversuch bei Ratten eine wesentlich höhere Effektivität als Alendronat, Clodronat und Etidronat (Bauss 1997, Dooley, Balfour 1999). Bei klinischen Studien ergab sich die gleiche Abstufung in sinkender Potenz: Ibandronat, Alendronat, Clodronat, Etidronat (Zwick 1996, Ringe 1996, Bell, Johnson 1997), wobei die Studien über Ibandronat und Clodronat mit den groß angelegten multizentrischen Studien über Etidronat und Alendronat (Storm et al., Watts et al. 1990) hinsichtlich des Designs nicht miteinander vergleichbar sind. Von den bis dahin untersuchten Bisphosphonaten weist Alendronat, das an einer viergliedrigen Kohlenstoffkette eine Aminogruppe trägt, die molekulare Struktur mit der höchsten antiresorptiven Potenz auf (Rogers et al. 2000). Es ist zur Behandlung der postmenopausalen (Lawrence, Raisz 1997, Sharpe et al. 2001, Woo, Adachi 2001) und der steroidinduzierten Osteoporose (Porras et al. 1999, Ettinger 2000, Watts 2001a) zugelassen und erfüllt mit Risedronat die Kriterien der auf „Evidenz basierten Medizin“ (Pfeifer et al. 2001). Das erst kürzlich zur Osteoporosetherapie zugelassene Risedronat ermöglicht nach Studienergebnissen eine Reduktion der vertebralen und extravertebralen Frakturen in einer Höhe, die mit der des Alendronat vergleichbar ist (Eastell et al. 2000, Meyer-Sabellek, Pollähne 2001, Watta et al. 2001c). Alendronat hat im Vergleich mit Etidronat, welches das erste bei Osteoporose angewandte und am längsten untersuchte Bisphosphonat ist (Fleisch 1993, Ravn et al. 1996, Karcher 1996) eine bessere Wirkung bei postmenopausalen Frauen (Sambrook, Eisman

2000b, Fairney et al. 2000). Eine Ursache dafür liegt in der höheren antiresorptiven Potenz des Alendronat, die zur Wirkung kommt, ohne dass die Mineralisation signifikant beeinträchtigt wird (Lieberman et al. 1995). Clodronat zeigte bei der Behandlung der malignen Hyperkalzämie eine stärkere Wirkung als Etidronat (Plosker, Goa 1994). Im Tierversuch verhinderte Clodronat den mit Östrogenmangel herbeigeführten Knochendichteverlust wesentlich suffizienter als Etidronat (Rico et al. 1994). Es fehlen jedoch bisher Studien, in denen die verschiedenen Bisphosphonate hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit bei Osteoporose direkt miteinander verglichen wurden (Hanley et al. 2000). Im Gegensatz dazu sind die jeweiligen Substanzen einzeln vielfach untersucht worden. Dabei wurden verschiedene Resultate hinsichtlich der Effektivität beschrieben, jedoch zeigen alle vier Bisphosphonate eine Erhöhung der Knochendichte von 2-10% und führen in der Folge zu einem verminderten Frakturrisiko (Karcher 1996). Obwohl die Bisphosphonate als wirksame Medikamente in der Behandlung der Osteoporose weitläufig anerkannt sind, wirft sich die Frage auf, welche Substanz bei welchem Patient angewandt werden sollte und welche Unterschiede es hinsichtlich des Therapieerfolges bei verschiedenen Patienten ergeben (Fairney et al. 2000).

In folgender Untersuchung sollen die Bisphosphonate Clodronat, Ibandronat, Alendronat und Etidronat bezüglich ihres Einflusses auf die Knochendichte und die biochemischen Umbaumarker bei Patienten mit Osteoporose miteinander verglichen werden. Dabei dient die quantitative Knochendichtemessung als Standard für die Validierung der Therapieform der Osteoporose (Keck 1990).

Des weiteren soll untersucht werden, ob die Bisphosphonate Clodronat und Ibandronat als therapeutische Option für die Behandlung der Osteoporose geeignet sind, ob sich das Anwendungsgebiet für die Bisphosphonate auf andere Differentialdiagnosen als die der postmenopausalen Osteoporose erweitern lässt und in wie weit die Bisphosphonate positive Effekte bei der Behandlung der Osteoporose bei Männern erzielen können.

1.3. Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels

Die Bestimmung biochemischer Parameter des Knochenstoffwechsels als dynamische Komponente im Gegensatz zur statischen Größe der Knochenmineraldichte ist Bestandteil der Osteoporosediagnostik (Kruse 1990) und erlaubt die frühe Verlaufskontrolle der Knochenumbaurate unter einer antiresorptiven Therapie (Lawrence, Raisz 1997, Looker et al. 2000, Raisz et al. 2000). Sie wurde erfolgreich für wissenschaftliche Fragestellungen angewandt, wird aber bezüglich der klinischen Praxis kontrovers diskutiert (Pietschmann,

Peterlik 1999, Looker et al. 2000). Die Bestimmung der biochemischen Knochenumbau-marker in Kombination mit der Messung der Knochendichte erlaubt eine präzisere Abschätzung des Frakturrisikos als es allein durch die Knochendichtemessung ermöglicht wird (Melton et al. 1997).

Marker des Knochenanbaus sind die Alkalische Phosphatase (AP), das Osteocalcin (OC) und das carboxyterminale Propeptid (PICP) (Faßbender et al. 1995, Pietschmann, Peterlik 1999, Looker et al. 2000). Marker des Knochenabbaus sind die Pyridinium-Crosslinks (Lawrence, Raisz 1997, Pietschmann, Peterlik 1999, Lane et al. 2000).

Die Alkalische Phosphatase ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym mit relativ hoher Anreicherung in den Osteoblasten (Seibel, Raue 1996). Feindiagnostisch lassen sich laborchemisch verschiedene Isoenzyme der Alkalischen Phosphatase aufschlüsseln, wobei man als spezifisches Produkt der Osteoblasten die knochenspezifische Alkalische Phosphatase abgrenzen kann (Watts et al. 2001b). Osteocalcin wird ausschließlich in den Osteoblasten synthetisiert (Seibel, Raue 1996) und reflektiert damit hochspezifisch deren Aktivität (Seibel 1992). Die Bestimmung von Osteocalcin kann zur Kontrolle der Knochenneubildung eingesetzt werden (Schlosser, Scigalla 1997, Faßbender et al. 1995). Eine große Streuung (Seibel, Raue 1996) und die relative Instabilität (Faßbender et al. 1995) schränken die Anwendung allerdings ein. Osteocalcin zeigt einen circadianen Rhythmus, eine Kumulation bei Nierenschädigung und zur Bestimmung muß die Probe eine halbe Stunde nach Entnahme weiterverarbeitet werden, da das Osteocalcin sonst zerfällt. Unkomplizierter ist die Handhabung des PICP = Carboxyterminales Prokollagen I Extensionspeptid (Faßbender et al. 1995). Es wird nach der intrazellulären Synthese von Prokollagenfasern vor der Zusammenlagerung zur Kollagenfibrille des Typ I abgespalten und nicht mehr zur Neusynthese des Kollagens verwendet (Faßbender et al. 1995). Typ I Kollagen bildet mit knapp 90% den größten Anteil der mineralisierten Matrix des Knochens (Faßbender et al. 1995). PICP repräsentiert somit ebenfalls die osteoblastäre Aktivität (Eriksen et al. 1993, Faßbender et al. 1995, Pedersen et al. 1995) und ist ein spezifischer Marker der Knochenneubildung (Schlosser, Scigalla 1997), dessen klinische Relevanz bei der Therapieüberwachung der Osteoporose jedoch noch nicht geklärt ist (Seibel, Raue 1996, Looker et al. 2000).

Die Pyridinium-Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin sowie deren Quotient sind die am häufigsten angewandten Marker des Knochenabbaus (Black et al. 1987, McLaren et al. 1992, Gerrits et al. 1995). Bei der Spaltung des Kollagens werden die Kollagenfibrillen vernetzenden Crosslinks freigesetzt, in die Zirkulation abgegeben (Faßbender et al. 1995) und

renal weitgehend unverändert eliminiert (Seibel 1992). Sie sind die spezifischsten Marker der Knochenresorption (Seibel, Raue 1996), insbesondere das fast ausschließlich im Knochenkollagen vorkommende Desoxypyridinolin (Seibel 1992). Anhand der Entwicklung der Crosslinks könnte eine frühzeitige Modifikation der Therapie erfolgen (Borean et al. 1999). So wird die Infusion von Ibandronat bei Patienten mit sekundärer Osteoporose in Abhängigkeit vom Desoxypyridinolin-Spiegel empfohlen (Meyer-Sabellek, Pollähne 2001). PTH ist der wichtigste Regulator der Kalzium-Homöostase, dessen Anstieg bei niedrigen Kalzium-Spiegeln erfolgt (Fleisch 1997b). Die Bestimmung des Parathormons erlaubt somit eine Aussage über die Kalziumbilanz (Fleisch 1997b).

Bisphosphonate vermindern den Knochenumbau (Fleisch 1994). So zeigte sich unter Clodronat und Etidronat ein Abfall der Knochenanbaumarker AP, OC und PICP (Storm et al. 1990, Resch et al. 1994, Heikinnen et al. 1997, Marc et al. 1999). In weiteren Untersuchungen wurde bei Patienten mit postmenopausaler Osteoporose unter der Therapie mit Ibandronat eine Abnahme der Alkalischen Phosphatase (Ravn et al. 1996, Dooley, Balfour 1999), des Osteocalcin (Thiebaud et al. 1996) und des PICP (Faßbender et al. 1995, Zwick 1996, Schlosser, Scigalla 1997) beschrieben. Auch Alendronat führt zu einer Verminderung der Knochenumbauarker (Garnero et al. 1994, Greenspan et al. 1998, Watts et al. 2001b).

Unter der Behandlung mit Bisphosphonaten kommt es erwartungsgemäß auch zu einem raschen Abfall der Pyridinium-Crosslinks als Parameter der Knochenresorption (Seibel, Raue 1996). So wurde in früheren Studien unter der Therapie mit Clodronat und Alendronat (Pedrazzoni et al. 1995) sowie unter Ibandronat (Pecherstorfer et al. 1996, Schlosser, Scigalla 1997, Christgau et al. 1998) eine Verminderung der Pyridinium-Crosslinks bei Osteoporosepatienten nachgewiesen.

In folgender Untersuchung soll anhand der Bestimmung der biochemischen Parameter der Einfluß von Ibandronat auf den Knochenstoffwechsel charakterisiert werden und die Bedeutung der Messung der Laborparameter in der Verlaufskontrolle der Therapie der Osteoporose eingeschätzt werden.

1.4. Langzeitwirkung der Bisphosphonate

Im Gegensatz zu den bisher bei der Behandlung der Osteoporose verwendeten antiresorptiven Substanzen rechnete man mit Langzeiteffekten der Bisphosphonate (Storm et al. 1990). Diese Langzeitwirkung ist primär auf die lange Verweildauer im Organismus von Substanzen dieser Stoffklasse zurückzuführen (Watts et al. 1990, Warncke, Henning 1992, Fleisch 1994).

Die Bisphosphonate Clodronat (Filipponi et al. 1996, Rossini et al. 1999, Filipponi et al. 2000), Pamidronat (Ziegler 1993), Alendronat (Libermann et al. 1995, Tonino et al. 2000) und Etidronat (Watts et al. 1990, Dambacher 1992, Ziegler 1993) wurden bisher bezüglich ihrer Langzeitwirkung bei Frauen mit Osteoporose überprüft. Bei der Untersuchung von Etidronat ergaben sich bei unterschiedlichen Studien verschiedene Ergebnisse. So zeigt sich in einigen Studien im zweiten Behandlungsjahr eine Abnahme der Knochendichte am proximalen Femur (Lems et al. 1997) überwiegend aber eine Zunahme (Watts et al. 1990, Ziegler 1993, Miller, Erickson 1995). Die Frakturrate kann unter zweijähriger Etidronattherapie kontinuierlich gesenkt werden (Dambacher 1992, Fleisch 1993). Für Pamidronat (Ziegler 1993) und Alendronat wurde eine Zunahme der spinalen Knochendichte in einem Zeitraum von zwei (Libermann et al. 1995) bzw. von sieben (Tonino et al. 2000) Jahren beschrieben. Auch Clodronat wurde für die Langzeitbehandlung der Osteoporose als geeignet befunden (Kanis et al. 1993, Filliponi et al. 1995). Es wurde ein Anstieg der Knochendichte über einen Zeitraum von zwei (Rossini et al. 1999, Filipponi et al. 2000) bzw. von sogar sechs Jahren (Filliponi et al. 1996) beschrieben.

In publizierten Studien wurden bei männlichen Patienten mit Osteoporose bisher einzig die Bisphosphonate Etidronat (Allolio et al. 2000) und Alendronat (Orwoll et al. 2000a, Weber, Drezner 2001) länger als 12 Monate verabreicht. Dabei konnte ein Anstieg der Knochendichte über den Zeitraum von ca. 3 Jahren verzeichnet werden (Allolio et al. 2000, Weber, Drezner 2001).

Die optimale Dauer einer Bisphosphonattherapie ist noch nicht bekannt und Gegenstand der aktuellen Diskussion (Lehmann, Allolio 1998).

In folgender Studie soll der Einfluß der zweijährigen Therapie mit Clodronat auf die Knochenmineraldichte und die biochemischen Knochenumbau-marker bei Frauen und Männern mit Osteoporose quantifiziert werden.

1.5. Dosierung und Darreichungsform der Bisphosphonate

Der Dosierung wird bei der Langzeittherapie von chronischen Erkrankungen wie der Osteoporose eine besondere Bedeutung beigemessen, da sowohl die Wirksamkeit als auch die Stärke der Nebenwirkungen in der Regel von der Dosis abhängig sind (Schnitzer et al. 2000). Hohe Compliance bei niedriger Dosierung sind gegen eine stärkere Wirksamkeit bei hoher Dosierung abzuwägen (Schnitzer et al. 2000). In niedriger Dosierung hemmen die Bisphosphonate die Knochenresorption, in hoher Dosierung stören sie die Mineralisation und verursachen so eine Osteomalazie (Fleisch 1993, Bell, Johnson 1997). Des weiteren

induzieren sie in hohen Dosen gastrointestinale Nebenwirkungen (Bell, Johnson 1997) sowie Nierenschädigungen (Fleisch 1993). Trotz dem die Bisphosphonate einen festen Platz in der Osteoporosetherapie einnehmen, sind noch weitere Untersuchungen notwendig, um die optimale Dosis herauszufinden (Riggs, Melton 1988, Watts 1998). In folgender Studie wird die Wirkung zweier verschiedener Dosierungen von Clodronat als Vertreter der Bisphosphonate auf die Knochendichte und Laborparameter des Knochenstoffwechsels bei Patienten mit Osteoporose verglichen.

Clodronat wurde in der Vergangenheit erfolgreich bei der Behandlung der Osteoporose eingesetzt, jedoch wurden weitere Studien gefordert, um beispielsweise herauszufinden, ob eine zyklische oder eine kontinuierliche Clodronattherapie wirksamer ist (Fleisch 1993, Filipponi et al. 1996, Tsai et al. 1999). In ersten Untersuchungen dazu konnte sowohl die zyklische als auch die kontinuierliche Gabe von Clodronat (Filipponi et al. 2000) und Alendronat (Baran 2001) Erfolge bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen im Sinne eines Anstieges der Knochendichte erzielen.

In folgender Untersuchung wird die zyklische intravenöse Therapie mit der kontinuierlichen oralen Behandlung mit Clodronat verglichen.

1.6. Zielstellung

Es soll der Einfluß verschiedener Bisphosphonate auf die Knochendichte bei Frauen und Männern mit Osteoporose über den Zeitraum von einem Jahr quantifiziert werden.

Die Wirksamkeit der Bisphosphonate in Abhängigkeit von der Struktur soll anhand der Entwicklung der Knochendichte interpretiert werden.

Weiterhin soll die Entwicklung verschiedener biochemischer Knochenanbau- und Knochenabbauparameter unter der einjährigen Therapie mit Bisphosphonaten untersucht werden.

Es soll die Veränderung der Knochenmineraldichte sowie der Knochenumbaumarker unter der zweijährigen Behandlung mit verschiedenen Dosierungen und differierenden Formen der Verabreichung des Bisphosphonates Clodronat dargestellt und verglichen werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Datenerfassung

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Ausgewertet wurden Patienten, die im Zeitraum von 6/96 bis 12/99 wegen unterschiedlicher Osteoporoseformen mit verschiedenen Bisphosphonaten behandelt wurden. Aus dem vorliegenden Aktenmaterial wurden bei gesicherter Diagnose die Ergebnisse der Knochendichtemessung (QRD 4500, Hologic, Lincoln ST Waltham, USA) sowie folgende Laborwerte entnommen: Alkalische Phosphatase, Parathormon, Osteocalcin und Kreatinin. Aus bei -20°C eingefrorenen Serum- und Urinproben wurden das PICP sowie die Pyridinum Crosslinks (Pyd + Dpyd) bestimmt.

2.2. Patienten

Untersucht wurden insgesamt 293 Patienten, 245 weibliche mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (min: 21 Jahre, max: 81 Jahre) und 48 männliche mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren (min: 25 Jahre, max: 78 Jahre) mit einer nach den WHO-Kriterien klinisch und radiologisch gesicherten Osteoporose. Eingeschlossen wurden verschiedene Formen der primären oder sekundären Osteoporose (siehe Tab.1).

Tab.2.1 *Differentialdiagnose der Osteoporose des Patientenkollektives in Anlehnung an Kruse 1990*

			Weiblich		männlich	
primäre Osteoporose		Postmenopausal	29	172	—	25
		senile Osteoporose	143		25	
sekundäre Osteoporose	<i>endokrin</i>	Hypogonadismus	—	73	4	23
		Hyperthyreose	15		1	
	<i>intestinal</i>	Operation des Magen-Darm-Traktes	9		2	
		Steroidinduziert	49		16	

Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits Bisphosphonate zu einem früheren Zeitpunkt eingenommen hatten, sowie die Patienten, welche die Therapie aus verschiedenen Gründen, wie beispielsweise dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen oder anderweitigen Ursachen abgebrochen haben. Patienten, bei denen aufgrund eines pathologischen Kreatininwertes mit einer Nierenfunktionsstörung gerechnet werden mußte, wurden nicht in

die Bewertung einbezogen, um einerseits falsch erhöhte Werte von renal eliminierten Substanzen, wie beispielsweise Osteocalcin und um falsch niedrige Konzentrationen der Crosslinks im Urin (Seibel, Raue 1996, Mueller et al. 1999) zu vermeiden.

Von den 245 weiblichen Patienten wurden 40 mit Clodronat, 67 mit Ibandronat, 69 mit Alendronat und 70 mit Etidronat behandelt. Von den 48 männlichen Patienten erhielten 5 Clodronat, 19 Ibandronat, 14 Alendronat und 10 Etidronat (siehe Tab.2).

Tab.2.2 Anzahl der mit den verschiedenen Bisphosphonaten behandelten Patienten

	<i>Clodronat</i>	<i>Ibandronat</i>	<i>Alendronat</i>	<i>Etidronat</i>	Summe
weiblich	40	67	69	70	245
männlich	5	19	14	10	48
gesamt	45	85	83	80	293

Ibandronat (Bondronat, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim) wurde als 2mg Bolus-i.v.Injektion vierteljährlich verabreicht, da sich bei dieser Dosierung die beste Wirksamkeit ergeben hatte (Thiebaud et al. 1996). Clodronat wurde oral einmal im Monat über sieben Tage in einer Dosis von 0,8 bzw. 1,6 g als Ostac520 (Roche, Grenzach-Wyhlen) täglich eingenommen oder vierteljährlich als 400mg Infusion (Bonefos, medac, Wedel) intravenös injiziert. Alendronat wurde täglich in einer Dosis von 10mg nüchtern als Fosamax (MSD, Haar) per os eingenommen. Zusätzlich erhielten die Patienten täglich mindestens 500mg Calcium. Etidronat bekamen die Patienten als Didronel-Kit (Procter & Gamble Pharmaceuticals, Weiterstadt). Dabei handelte es sich um eine zyklische Therapie, die abwechselnd aus einer 14tägigen oralen Einnahme von 400mg Etidronat, gefolgt von einer 76tägigen oralen Einnahme von Calcium täglich besteht. Alle Patienten erhielten additiv täglich mindestens 400IE Vitamin D3 oral. Die Calciumaufnahme mit der Nahrung wurde bei keinem der Patienten kontrolliert und es wurden keine Änderungen der Eßgewohnheiten verlangt.

Initial und nach einem Jahr wurde die Knochendichte mittels DXA (QRD 4500, Hologic, Lincoln ST Waltham, USA) gemessen sowie Serum- und Urinproben entnommen.

2.3. Geräte, Chemikalien und Methoden

2.3.1. *Bestimmung von Pyridinolin und Desoxypyridinolin*

Die Bestimmung von Pyridinolin und Desoxypyridinolin im Serum und Urin erfolgte mittels HPLC (Hochdruckflüssigkeitschromatographie) nach entsprechender manueller Probenvorbereitung. Je Serum- und Urinprobe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt.

Probenvorbereitung:

Verwendete Chemikalien: mobile Phase: 4 Teile 1-Butanol, 1 Teil Essigsäure 100%, 1 Teil Wasser dest.; CF-1 Slurry (Cellulose-Aufschwemmung): mobile Phase und CF-1 Zellulose; Lösemittel: 100ml Wasser (für HPLC) und 130µl Heptafluorbuttersäure (HFBA).

Hydrolyse: Die Urin (250µl)- und Serumproben (1ml) wurden zunächst mittels saurer Hydrolyse vorbehandelt, um die Crosslinks aus ihrer Peptidbindung herauszulösen (Mueller et al. 1998, Aoshima et al. 1998). Dazu erfolgte die Zugabe der jeweils gleichen Volumina (Urin: 250µl; Serum: 1ml) 32%ige HCL. Über 17 Stunden wurden die Proben bei 110°C inkubiert.

Verteilungschromatographie: Es folgte eine Säulenchromatographie mit CF1-Cellulose als stationäre Phase, um die Crosslinks mittels Adsorption zu separieren (Bjellerup 1997). Die Partitionschromatographie erfolgte nach einer modifizierten Methode nach James (James et al. 1993). Vorbereitend wurden Säulen (Gilson-Spitzen für 5ml Pipette) mit Glaswolle ausgestopft. In einem Becherglas wurde CF-1 Slurry (mobile Phase + 5% CF-1 Zellulose) mit einem Magnetrührer aufgeschwemmt und auf jede Säule mittels einer 5ml Pipette gegeben (5ml bei Urin-, 8ml bei Serumproben). Zu den hydrolysierten Urinproben erfolgte nach Abkühlung die Zugabe von jeweils 500µl CF-1 Slurry, 500µl Essigsäure 100%, 2ml 1-Butanol und 100µl interner Standard, Isodesmosin (ICN Biochemicals, Eschwege), bei Serumproben entsprechend: 1ml CF-1 Slurry; 1ml Essigsäure 100%, 4ml 1-Butanol und 100µl interner Standard. Nach Zugabe der Reagenzien wurde das Gemisch mit der Pasteurpipette sofort quantitativ auf die CF-1 Säule gegeben, welche danach 3 mal mit mobiler Phase ausgewaschen und mittels Druckluft trocken geblasen wurde. Auf die trockenen Säulen wurden je 5ml Wasser dest. gegeben und wiederum mittels Druckluft trockengeblasen. Das in Falconröhrchen aufgefangene Eluat wurde zentrifugiert (10min bei 2000U/min). Danach wurde die wäßrige Phase quantitativ in Rollrandgläser überführt und tiefgefroren. Anschließend erfolgte die Gefriertrocknung (Lyovac GT 2, AMSCO Finn-Aqua GmbH, Hürth). Die trockenen Lyophilisate wurden für die Bestimmung im Urin mit 250µl und für die Bestimmung im Serum mit 400µl Lösemittel versetzt und 30-60min auf dem

Taumel-Rollenmischer (RM 5, Assistent) gemischt. Danach wurden die Eluate in die entsprechenden Autosampler-Vials (Chromacol, Trumbull, USA) quantitativ pipettiert.

HPLC:

Das Injektionsvolumen für die HPLC betrug für Urin 50µl und für Serum 200µl. Pyd und Dpyd wurden an einer RP-18 Säule (Merck Co., Darmstadt, Germany) chromatographisch aufgetrennt und aufgrund ihrer Eigenfluoreszenz mittels eines Fluoreszenzdetektors (Ex 295nm, Em 395nm) quantifiziert. Angewendet wurde eine modifizierte HPLC-Methode (Hein et al. 1997) nach James (James et al. 1993) und Collwell (Collwell et al. 1993).

Zur Reduktion des systematischen (präanalytischen und analytischen) Fehlers wurde zu jeder Probe bereits in der Probenvorbereitung ein interner Standard hinzugegeben.

Die Pyd und Dpyd Konzentration im Urin wird angegeben als Verhältnis zwischen Pyd bzw. Dpyd und der Kreatininkonzentration im Urin und dargestellt als nmol Crosslink/mmol Kreatinin (bestimmt am Tag der Urinabnahme).

2.3.2. Bestimmung des PICP im Serum

Die Bestimmung des C-Terminalen Propeptids des Typ I Collagens im Serum erfolgte mittels ELISA der Firma DPC Biermann (Bad Nauheim), ein Sandwich-Enzym Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von CICP. Je Serumprobe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt.

Chemikalien: gebrauchsfertig: Assaypuffer, anti-CICP-Lösung, Stop-Lösung;

Waschlösung: 1 Teil Konzentrat +10 Teile Wasser dest.; Enzymkonjugat: 1 Flasche Lyophilisat + 7ml verdünnter Waschpuffer; Substratlösung: 3 Tabletten p-Nitrophenylphosphat (3*20mg) + 3*20ml Substratpuffer

Je 25µl Serum wurden mit 275µl Assaypuffer verdünnt. Von diesen verdünnten Proben, den Kontrollen und den Standards wurden jeweils 100µl in anti-CICP (monoklonal, Maus) beschichtete Küvetten der Microtiterplatte pipettiert. Nach einer 2-stündigen Inkubationszeit erfolgte die dreimalige Auswaschung ungebundener Reaktionspartner mit jeweils 300µl Waschlösung. In einem anschließenden zweiten 45-minütigen Inkubationsschritt wurden jeweils 100µl einer Lösung mit polyklonalen Anti-CICP-Kaninchenantikörpern zu dem Festphasen-gebundenen CICP gegeben. Nach erneutem Auswaschen mit Trennung der ungebundenen Bestandteile wurden in jede Küvette 100µl eines Enzymkonjugats pipettiert. Nach einer dritten Waschphase mit Entfernung nicht gebundenen Enzymkonjugats erfolgte die Zugabe von jeweils 100µl Substratlösung: p-Nitrophenylphosphat, das von dem gebundenen Enzym in einer 30-minütigen Inkubation zu einem farbigen Endprodukt umgesetzt wurde. Durch Auftragen von je 50µl Stop.Lösung (3N NaOH) wurde die

enzymatische Reaktion beendet. Die Konzentration des PICP konnte mittels Messung der optischen Dichte der Lösung, die direkt proportional ist, im Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 405nm bestimmt werden.

Die Pyridinium-Crosslinks und das PICP wurden bei weiblichen Patienten unter Clodronattherapie und bei beiden Geschlechtern unter Ibandronattherapie bestimmt.

2.3.3. *Bestimmung des Parathormons (PTH) im Serum*

Die quantitative Bestimmung des Parathormons erfolgte aus dem Serum nach einem Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay, dem PTH-Intakt-Immulate der Firma DPC Biermann (Bad Nauheim).

2.3.4. *Bestimmung des Osteocalcins (OC) im Serum*

Die Bestimmung des Osteocalcins im Serum erfolgte mittels eines kompetitiven Lumineszenzimmunoassay namens LUMItest Osteocalcin der Firma Brahms (Berlin).

Osteocalcin und Parathormon wurden aus dem Serum von Patienten unter Ibandronattherapie bestimmt.

2.3.5. *Bestimmung der Alkalischen Phosphatase (AP) im Serum*

Die Bestimmung der Alkalischen Phosphatase erfolgte aus den Seren mittels einer kinetischen Methode nach dem SYNCHRON CX-System der Firma Beckman (München).

Die Bestimmungen der Werte für PTH, OC und AP erfolgten im Rahmen von Routinekontrollen in Laboratorien des Institutes für Klinische Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

2.4. Datenauswertung

Es wurde eine SPSS-Datei (SPSS 10.0 für Windows) erstellt, mit der sich die erhobenen Daten statistisch auswerten ließen. Um Veränderungen der Knochendichte oder der Laborparameter im Verlauf der Behandlungszeit auf Signifikanz zu testen, wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Unterschiede hinsichtlich der Knochendichte- und Laborwertveränderungen zwischen den vier Bisphosphonatgruppen, zwischen den verschiedenen Clodronatdosierungen oder geschlechtsspezifische Differenzen wurden mit dem Mann-Whitney-Test auf Signifikanz geprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Einfluß der einjährigen Therapie mit verschiedenen Bisphosphonate auf die Entwicklung der Knochenmineraldichte und unterschiedliche Laborparameter

3.1.1. Veränderung der Knochenmineraldichte

Die einjährige Therapie mit den Bisphosphonaten Clodronat, Ibandronat, Alendronat und Etidronat führt zu einer Zunahme der Knochendichte an der LWS und am Trochanter bei weiblichen Patienten (siehe Abb.3.1.1). Am Schenkelhals kommt es bei weiblichen Patienten nur unter Ibandronat und Alendronat zu einem Anstieg der Knochendichte, unter Clodronat und Etidronat sind keine signifikanten Veränderungen zu beobachten.

Die Steigerung der Knochendichte unter Ibandronat und Alendronat ist an allen drei Meßpunkten hoch signifikant ($p \leq 0,01$ Wilcoxon-Test). Unter Clodronat ist die Zunahme an der LWS und unter Etidronat die an der LWS und am Trochanter hoch signifikant ($p \leq 0,01$ Wilcoxon-Test).

Vergleicht man die verschiedenen Bisphosphonat-Gruppen miteinander, so ergeben sich bei weiblichen Patienten signifikante ($p \leq 0,05$ Mann-Whitney-Test) Unterschiede nur zwischen Alendronat und den anderen drei Bisphosphonaten am Schenkelhals und an der LWS. An der Lendenwirbelsäule führt Alendronat zu einem signifikant stärkeren Anstieg der Knochendichte als Ibandronat, am Schenkelhals ist die Zunahme unter Alendronat signifikant größer als unter Etidronat. Sowohl an der LWS als auch am Schenkelhals ist die Erhöhung der Knochendichte unter Alendronat signifikant größer als unter Clodronat.

Die einjährige Therapie von männlichen Patienten mit Clodronat führt zu einer signifikanten Zunahme ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test) der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule, am Trochanter und am Schenkelhals, unter Alendronat ist ein Zuwachs nur in der Tendenz zu erkennen (siehe Abb.3.1.2). Etidronat und Ibandronat erhöhen bei männlichen Patienten signifikant ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test) die Knochenmineraldichte an der LWS, am Schenkelhals ist eine signifikante Abnahme ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test) zu verzeichnen. Am Trochanter kommt es unter Ibandronat zu einem leichten Zuwachs und unter Etidronat zu einer Verminderung der Knochendichte.

Vergleicht man bei den männlichen Patienten die verschiedenen Bisphosphonat-Gruppen miteinander, so ergeben sich signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$ Mann-Whitney-Test) einzig am Schenkelhals, wo sich eine differierende Entwicklung in Abhängigkeit von dem verwendeten Bisphosphonat zeigt: unter Clodronat und Alendronat kommt es zu einer

Erhöhung, unter Etidronat zu einer Verminderung der Knochendichte. Auch die gegensätzliche Veränderung der Knochendichte bei männlichen Patienten am Schenkelhals unter Ibandronat und Clodronat ist hoch signifikant ($p \leq 0,05$ Mann-Whitney-Test).

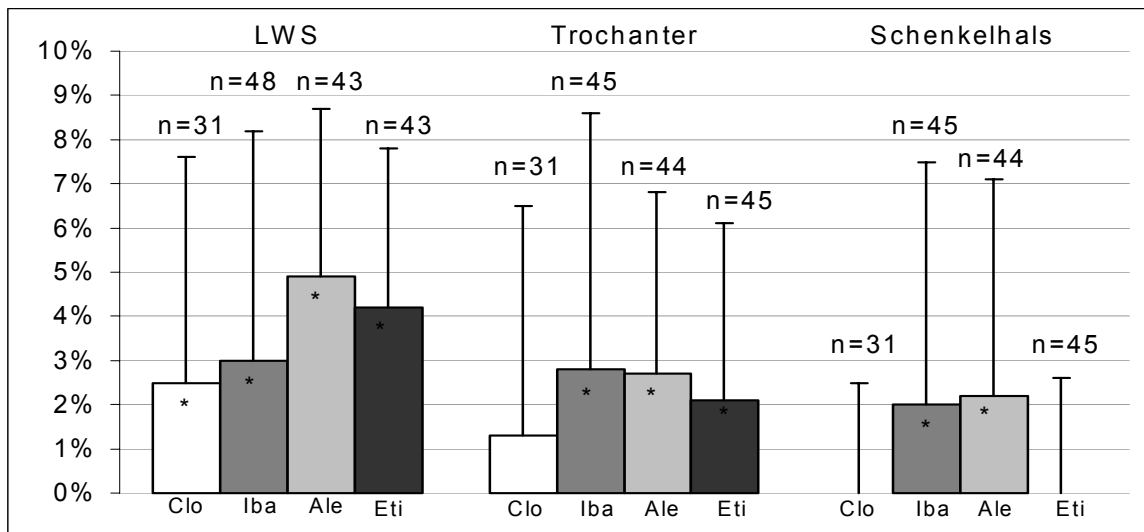


Abb.3.1.1 Prozentuale Veränderung der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen der Knochendichte unter einjähriger Therapie mit verschiedenen Bisphosphonaten bei weiblichen Patienten mit Osteoporose (* $p \leq 0,01$ Wilcoxon-Test), weiße Säulen: Clodronat (Clo), graue Säulen: Ibandronat (Iba), hellgraue Säulen: Alendronat (Ale) und dunkelgraue Säulen: Etidronat (Eti)

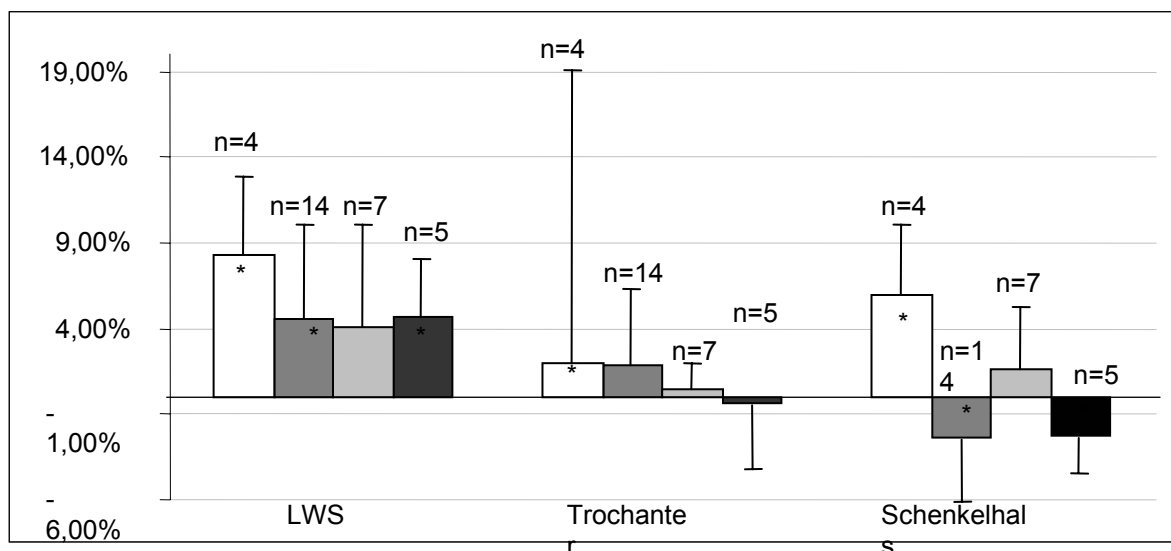


Abb.3.1.2 Prozentuale Veränderung der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen der Knochendichte unter einjähriger Therapie mit verschiedenen Bisphosphonaten bei männlichen (* $p \leq 0,01$ Wilcoxon-Test) Patienten mit

Osteoporose, weiße Säulen: Clodronat (Clo), graue Säulen: Ibandronat (Iba), hellgraue Säulen: Alendronat (Ale) und dunkelgraue Säulen: Etidronat (Eti)

3.1.2. Entwicklung der Laborparameter

3.1.2.1. Parameter des Knochenaufbaus

3.1.2.1.1. Alkalische Phosphatase

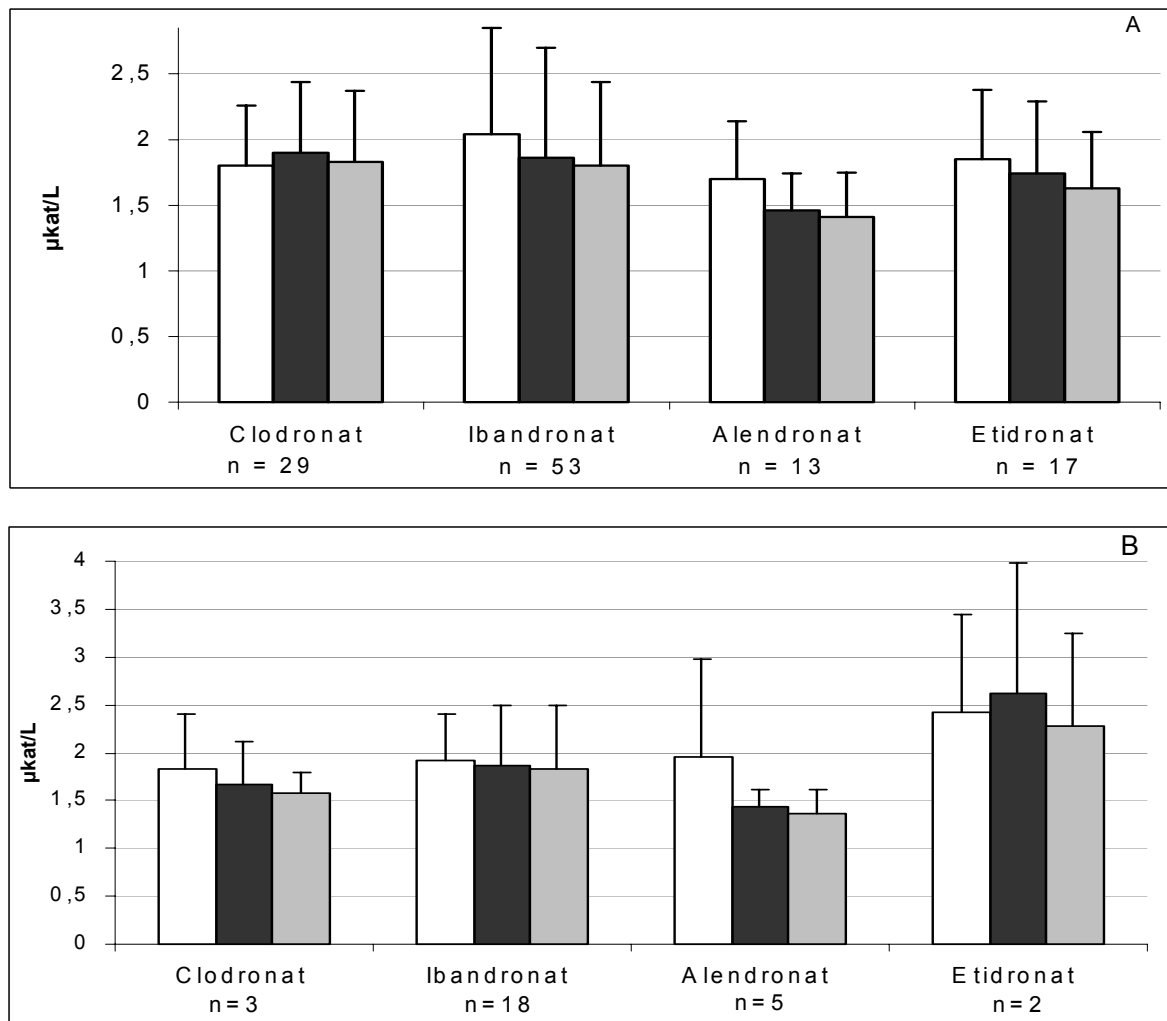


Abb.3.2 Verlauf der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen der Alkalischen Phosphatase unter der einjährigen Therapie mit verschiedenen Bisphosphonaten bei weiblichen (A) und männlichen (B) Patienten mit Osteoporose, weiße Säulen: zu Beginn, dunkelgraue Säulen: nach 6 Monaten, graue Säulen: nach 1 Jahr

Die Alkalische Phosphatase zeigt bei weiblichen Patienten unter Alendronat und Etidronat sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten einen vergleichbaren, signifikanten ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test) Abfall (siehe Abb.3.2A). Auch Ibandronat führt zu einer signifikanten Abnahme ($p \leq 0,01$ Wilcoxon-Test) der Alkalischen Phosphatase im ersten Behandlungshalbjahr, in den folgenden 6 Monaten ist dieser Trend ebenfalls zu beobachten. Unter Clodronat kommt es initial zu einer tendenziellen Erhöhung der Alkalischen Phosphatase, darauffolgend zu einer signifikanten Erniedrigung ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test). Vergleicht man die verschiedenen Bisphosphonat-Gruppen miteinander, so ergeben sich signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$ Mann-Whitney-Test) einzig bezüglich der gegensätzlichen Entwicklung der Alkalischen Phosphatase zwischen den mit Clodronat bzw. mit den drei anderen Bisphosphonaten behandelten weiblichen Patienten im ersten Halbjahr. Unter den Bisphosphonaten Clodronat, Ibandronat und Alendronat kommt es zu einer vergleichbaren, deutlichen Erniedrigung der Alkalischen Phosphatase bei männlichen Patienten, die nur unter Clodronat im ersten Behandlungshalbjahr signifikant ist ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test) (siehe Abb.3.2B). Unter Etidronat kommt es zuerst zu einem tendenziellen Anstieg, im zweiten Behandlungshalbjahr zu einem signifikanten Abfall ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test). Zwischen den Bisphosphonat-Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede bei männlichen Patienten.

3.1.2.1.2. Osteocalcin und PICP

Für die Entwicklung des Osteocalcin lagen nur Daten aus der Ibandronat-Gruppe vor. Ibandronat führt zu einer vergleichbaren Senkung des Osteocalcins im Serum sowohl im ersten als auch im zweiten Behandlungshalbjahr bei Frauen und bei Männern, signifikante Verminderungen ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test) sind nur in den ersten 6 Monaten zu verzeichnen (siehe Abb.3.3).

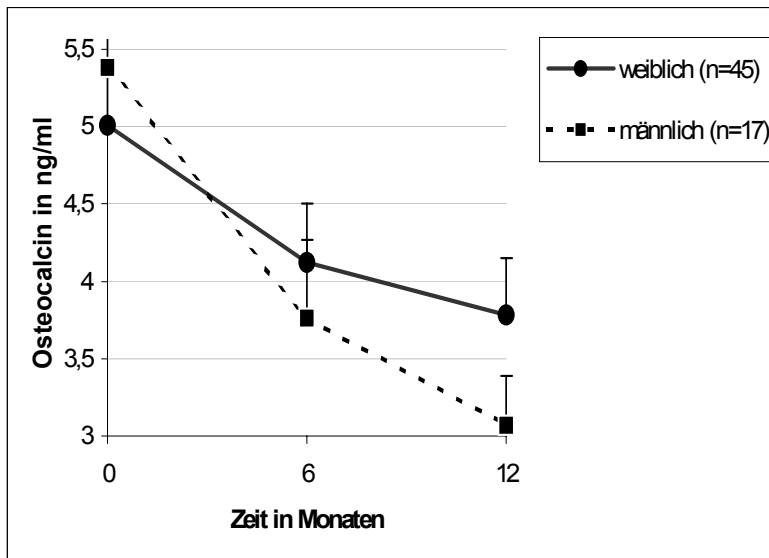


Abb.3.3 Verlauf der Mittelwerte und deren Standardfehler des Osteocalcins unter einjähriger Ibandronattherapie bei weiblichen und männlichen Patienten mit Osteoporose, Linie durchgezogen: weiblich, n=45, Linie gestrichelt: männlich, n=17

Für die Veränderung des PICP standen Serumproben der Ibandronat- und der Clodronatpatienten zur Verfügung. Unter Clodronat ist in den ersten 6 Monaten der Therapie bei weiblichen Patienten eine Verminderung des PICP zu verzeichnen (siehe Tab.3.1).

Tab.3.1 Entwicklung des PICP unter der Therapie mit Clodronat in einem Zeitraum von 6 Monaten bei weiblichen Patienten mit Osteoporose

	Zu Beginn		Nach 6 Monaten	
	ng/ml	σ	ng/ml	σ
Clodronat, n=9	93,13	16,37	86,24	18,21

Unter Ibandronat kommt es zu einem Abfall des PICP, der bei beiden Geschlechtern vergleichbar ist. Signifikante Verminderungen ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test) sind im ersten Halbjahr bei Frauen und Männern sowie im zweiten Halbjahr bei den weiblichen Patientinnen zu verzeichnen (siehe Abb.3.4).

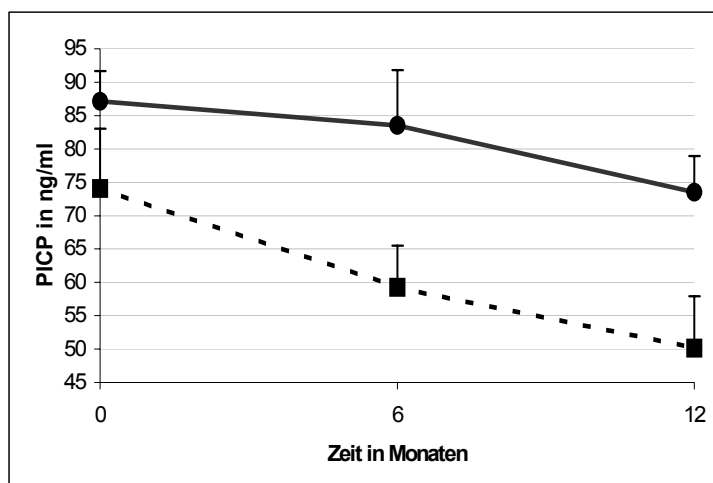


Abb.3.4 Verlauf der Mittelwerte sowie der Standardfehler des PICP bei Patienten mit Osteoporose unter Ibandronattherapie; Linie durchgezogen: weiblich, n=41; Linie gestrichelt: männlich, n=9

3.1.2.2. Parameter des Knochenabbaus

3.1.2.2.1. Pyridinium-Crosslinks

Die Pyridinium-Crosslinks konnten aus den Serum- und Urinproben von Ibandronat- und Clodronatpatienten bestimmt werden.

Pyridinolin im Serum zeigt unter einjähriger Ibandronattherapie bei weiblichen Patienten einen Abfall (siehe Abb.3.5A). Desoxypyridinolin fällt im ersten Halbjahr ab und steigt im zweiten Halbjahr an. Der Quotient aus beiden Parametern verzeichnet nach einem initialen Anstieg eine Verminderung.

Pyridinolin, Desoxypyridinolin und deren Quotient zeigen bei männlichen Patienten mit Osteoporose einen Abfall unter einjähriger Ibandronattherapie (siehe Abb.3.5B). Keine dieser Entwicklungen ist signifikant.

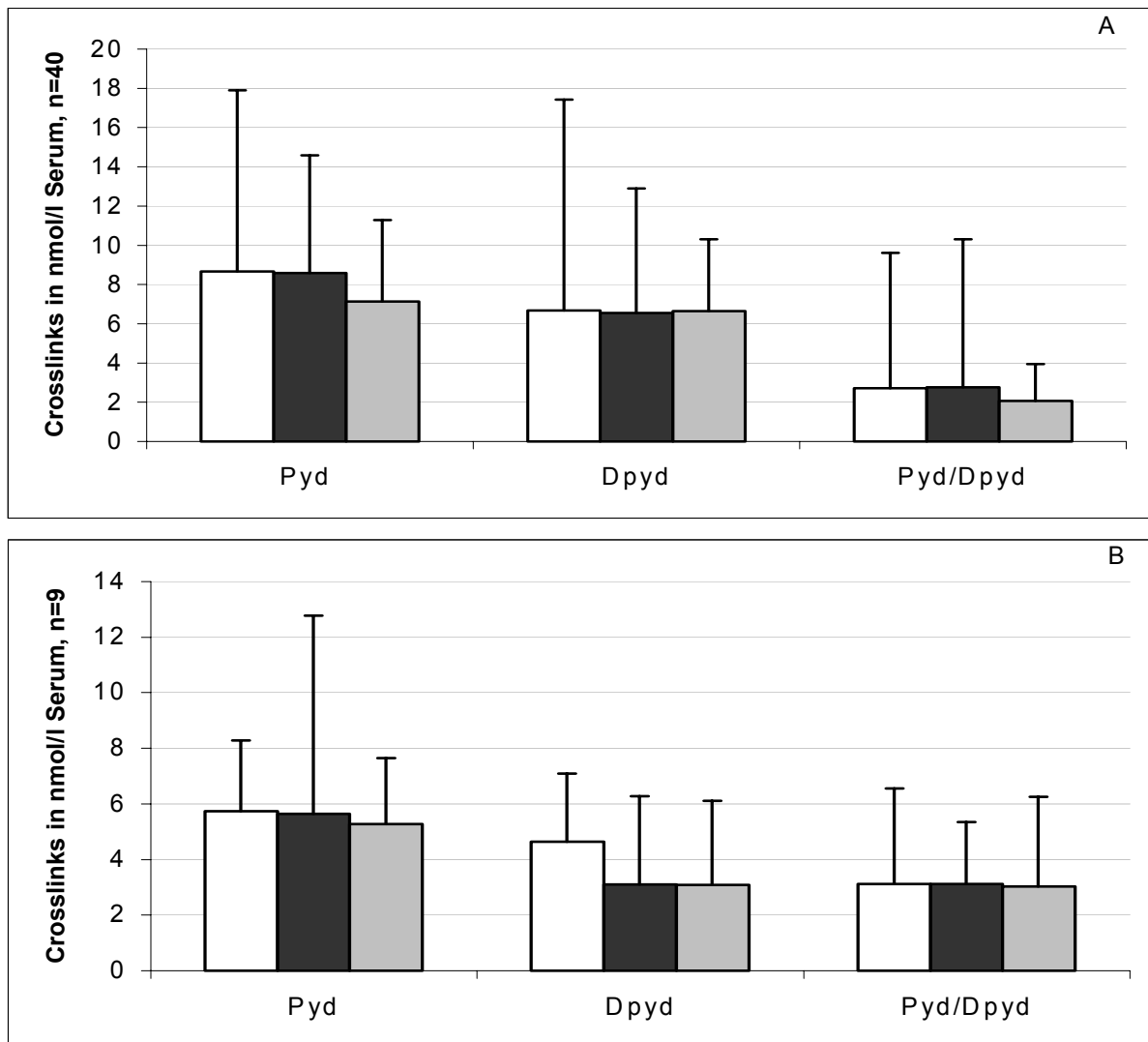


Abb.3.5 Verlauf der Mittelwerte sowie der Standardabweichung der Pyridinium-Crosslinks: Pyridinolin, Desoxypyridinolin und des Quotienten aus Pyridinolin und Desoxypyridinolin aus dem Serum bei weiblichen (A) und männlichen (B) Patienten unter einjähriger Therapie mit Ibandronat, weiße Säule: zu Beginn, dunkelgraue Säule: nach 6 Monaten, graue Säule: nach 1 Jahr

Bei weiblichen Patienten mit Osteoporose nimmt Pyridinolin im Urin unter der einjährigen Ibandronattherapie ab, wobei nur die Abnahme im zweiten Behandlungshalbjahr hoch signifikant ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test) ist. Desoxypyridinolin zeigt nach einem geringfügigen initialen Anstieg ebenfalls eine Abnahme (siehe Abb.3.6A). Der Quotient aus Pyridinolin und Desoxypyridinolin fällt initial leicht, um anschließend tendentiell anzusteigen.

Bei männlichen Patienten mit Osteoporose zeigen die im Urin gemessenen Werte für Pyridinolin und Desoxypyridinolin unter einjähriger Ibandronattherapie einen Abfall, der Quotient aus diesen beiden Parametern zeigt einen Anstieg (siehe Abb.7B). Keine dieser Entwicklungen ist signifikant.

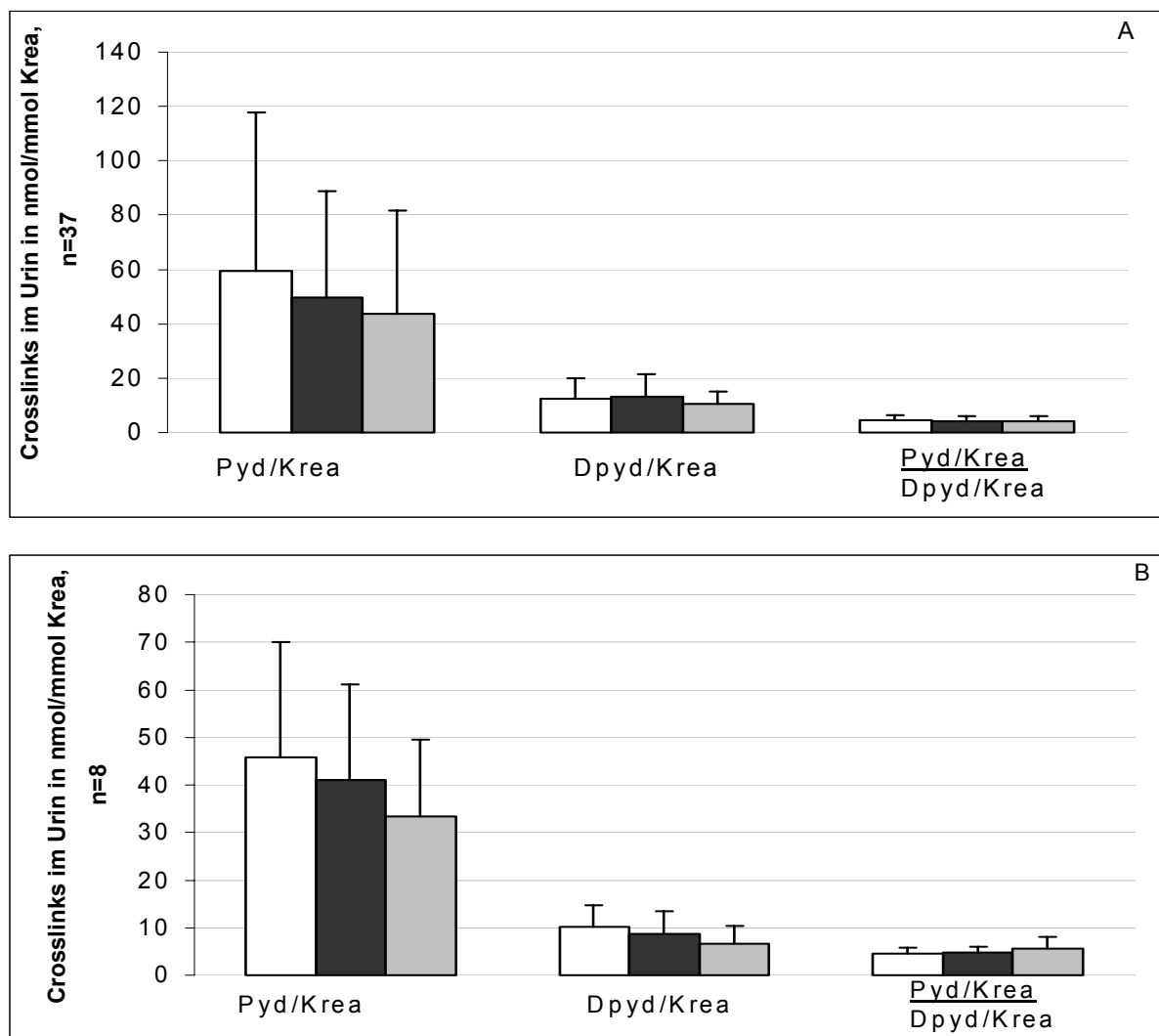


Abb.3.6 Verlauf der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen der Pyridinium-Crosslinks aus dem Urin im Verhältnis zur Kreatininkonzentration des Urins: Pyridinolin, Desoxypyridinolin und des Quotienten aus Pyridinolin und Desoxypyridinolin bei weiblichen (A) und männlichen (B) Patienten mit Osteoporose unter einjähriger Therapie mit Ibandronat, weiße Säulen: zu Beginn, dunkelgraue Säulen: nach 6 Monaten, graue Säulen: nach 1 Jahr

Pyridinolin zeigt bei weiblichen Patienten mit Osteoporose im Serum innerhalb des ersten Behandlungshalbjahres mit Clodronat eine Zunahme, Desoxypyridinolin und der Quotient aus beiden Crosslinks weisen eine Abnahme auf (siehe Tab.3.2). Keine dieser Veränderungen ist signifikant.

Tab.3.2 Entwicklung der Pyridinium-Crosslinks im Serum bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter der Therapie mit Clodronat innerhalb von 6 Monaten

n=9	<i>zu Beginn</i>	<i>nach 6 Monaten</i>
Pyd	5,29+/-2,25	5,98+/-2,17
Dpyd	15,38+/-10,45	15,24+/-11,68
Pyd/Dpyd	1,21+/-2,46	0,64+/-0,43

Die Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin sowie deren Quotient aus dem Urin nehmen bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter der Therapie mit Clodronat im ersten Behandlungshalbjahr zu (siehe Tab.3.3). Keine dieser Veränderungen ist signifikant.

Tab.3.3 Entwicklung der Pyridinium-Crosslinks aus dem Urin bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter der Therapie mit Clodronat innerhalb von 6 Monaten

n=10	<i>zu Beginn</i>	<i>nach 6 Monaten</i>
Pyd/Krea	41,26+/-12,54	44,23+/-25,19
Dpyd/Krea	11,35+/-4,18	11,48+/-8,18
Pyd/Krea/ Dpyd/Krea	3,86+/-0,95	4,99+/-3,98

3.1.2.2.2. Parathormon

Für Parathormon lagen nur Daten aus der Ibandronatgruppe vor.

Ibandronat führt zu einer Erhöhung des Parathormons bei weiblichen Patienten, im Gegensatz zu den männlichen Patienten, bei denen eine Abnahme des PTH zu erkennen ist (siehe Abb.3.7). Die Veränderungen des Parathormon unter Ibandronat sind nicht signifikant.

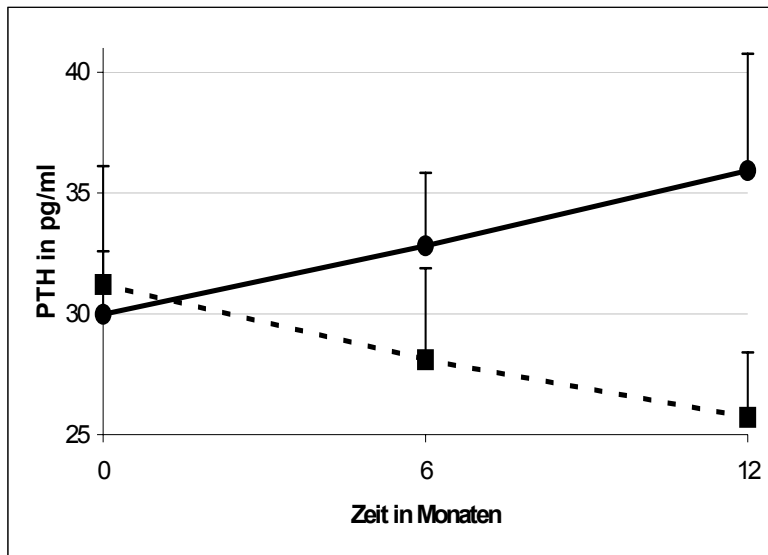


Abb.3.7 Verlauf der Mittelwerte sowie der Standardfehler des Parathormons unter einjähriger Ibandronattherapie bei Patienten mit Osteoporose, Linie durchgezogen: weiblich, n=42, Linie gestrichelt: männlich, n=16

3.2. Zweijähriger Einfluß von Clodronat auf die Entwicklung der Knochendichte und der biochemischen Knochenparameter bei verschiedenen Dosierungen

3.2.1. Entwicklung der Knochenmineraldichte

Unter 0,8g Clodronat pro Woche als orale Medikation kommt es zu einer Zunahme der Knochendichte am Schenkelhals, am Trochanter und an der LWS bei weiblichen Patienten, wobei nur der Zuwachs an der LWS signifikant ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test) ist. Unter der höheren Dosierung von 1,6g pro Woche zeigt sich nur an der LWS und am Trochanter eine tendenzieller Anstieg der Knochendichte, am Schenkelhals ist eine leichte Abnahme zu verzeichnen. Unter der vierteljährlichen intravenösen Injektion von 0,4g Clodronat zeigt sich der stärkste Anstieg der Knochendichte an allen drei gemessenen Punkten (siehe Abb.3.8A).

Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$ Mann-Whitney-Test) hinsichtlich des Einflusses der Dosis auf die Knochendichte ergeben sich nur an der Lendenwirbelsäule, wo die vierteljährlichen Infusionen bei weiblichen Patienten zu einer stärkeren Zunahme führt als die orale Medikation. Sowohl am Schenkelhals als auch an der LWS nimmt die Knochenmineraldichte unter der Therapie mit Clodronat in beiden Dosierungen bei weiblichen Patienten im zweiten Jahr wieder ab. Am Trochanter zeigt sich unter der höheren Dosierung von 1,6g die gleiche Entwicklung, unter der niedrigeren Dosierung von 0,8g kommt es zu einer weiteren Zunahme im zweiten Jahr. Am Schenkelhals ist die Abnahme der Knochendichte unter der Dosierung von 1,6g pro Woche im zweiten Behandlungsjahr signifikant ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test). Es gibt keine signifikanten Unterschiede in Hinsicht auf die Dosierung. Bei männlichen Patienten nimmt die Knochendichte unter beiden oralen Dosierungen an allen drei Meßpunkten im ersten Behandlungsjahr zu (siehe Abb.3.8B). Unter der Dosierung von 0,8g Clodronat p.o. pro Woche ist am Trochanter im zweiten Jahr ein nochmaliger Anstieg der Knochendichte zu verzeichnen, am Schenkelhals und an der LWS ist im zweiten Behandlungsjahr eine Abnahme der Knochendichte zu beobachten. Unter der höheren Dosierung von 1,6g p.o. pro Woche nimmt die Knochendichte bei Männern mit Osteoporose an allen drei Meßpunkten ab.

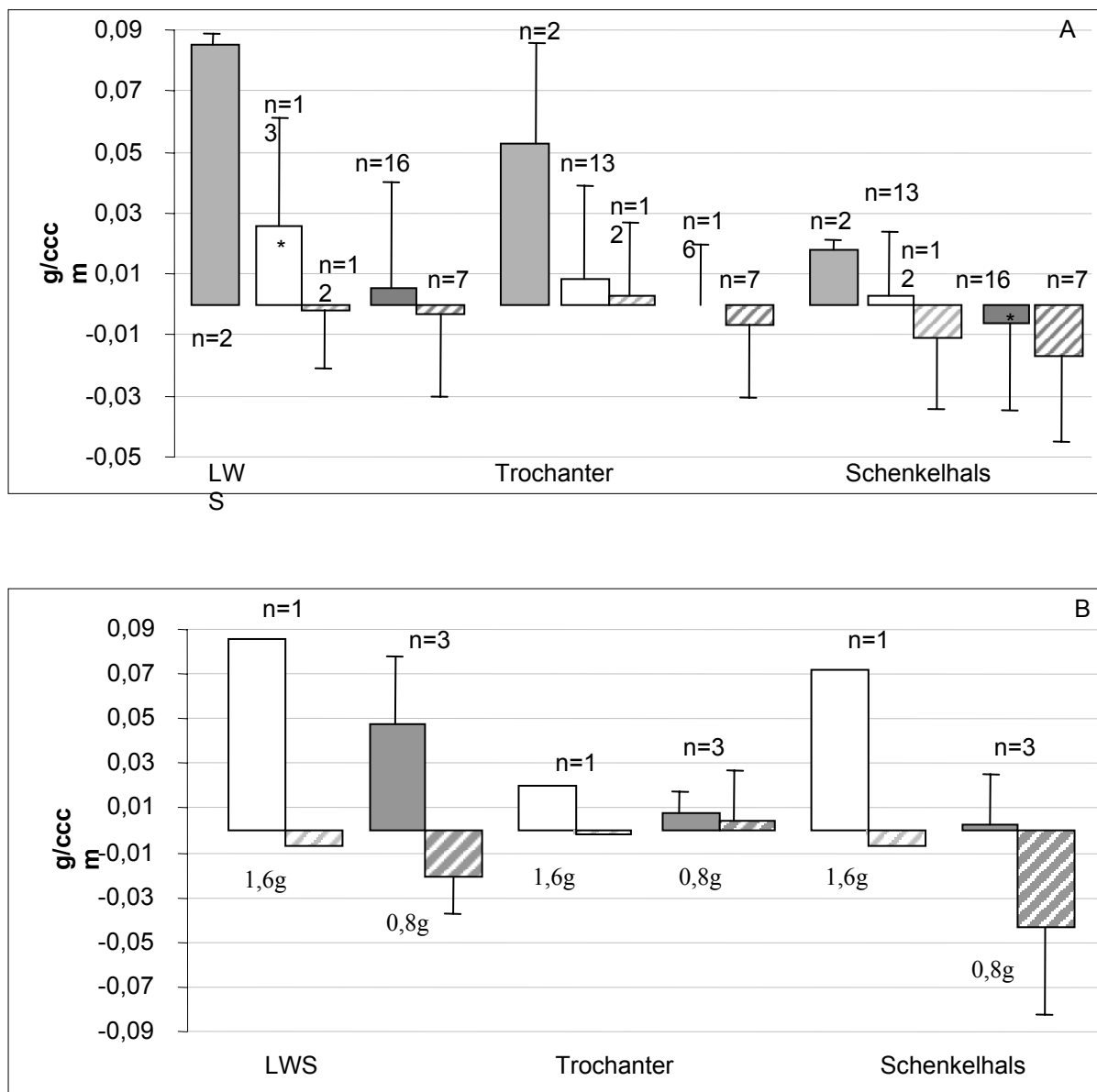


Abb.3.8 Differenz der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen der Knochendichte in g/cm^3 bei weiblichen (A) und männlichen (B) Patienten mit Osteoporose unter der zweijährigen Therapie mit verschiedenen Dosierungen von Clodronat,
hellgraue Säulen: 0,4g i.v. vierteljährlich, Differenz im ersten Jahr (nur in A)
weiße Säulen: 1,6g p.o. pro Woche, Differenz im ersten Jahr
hellgrau schraffierte Säulen: 1,6g p.o. pro Woche, Differenz im zweiten Jahr
graue Säulen: 0,8g p.o. pro Woche, Differenz im ersten Jahr
grau schraffierte Säulen: 0,8g p.o. pro Woche, Differenz im zweiten Jahr

3.2.2. Entwicklung der Laborparameter

3.2.2.1. Parameter des Knochenbaus

3.2.2.1.1. Alkalische Phosphatase

Unter der Dosierung von 0,8g p.o. pro Woche ist bei weiblichen Patienten in den ersten 6 Monaten der Therapie ein signifikanter Anstieg ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test) der Alkalischen Phosphatase zu verzeichnen (siehe Abb.3.9A). In den darauffolgenden 6 Monaten fällt die AP signifikant ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test) ab. Unter 1,6g Clodronat p.o. pro Woche nimmt die Alkalische Phosphatase im ersten Behandlungsjahr kontinuierlich ab. Im zweiten Behandlungsjahr ist unter beiden Dosierungen nach einem Zuwachs zwischen dem 12. und 18. Monat eine Abnahme zwischen dem 18. und 24. Monat zu beobachten. Die Unterschiede hinsichtlich der Dosierung sind nicht signifikant.

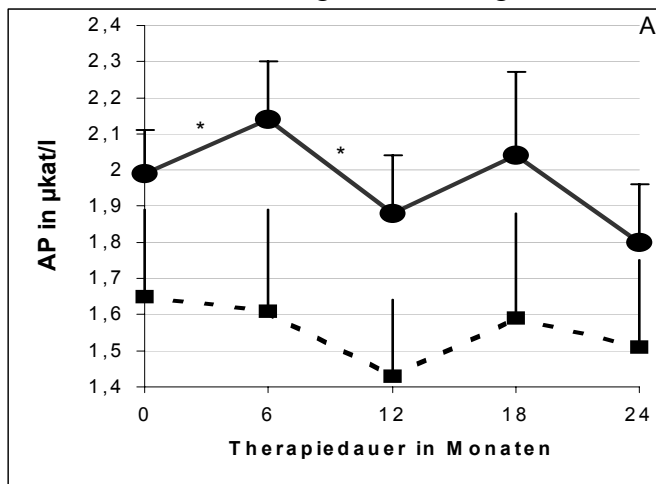
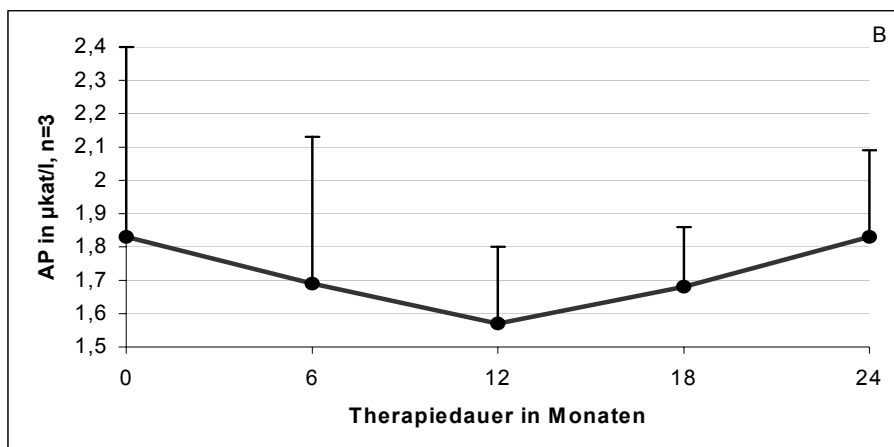


Abb.3.9 Verlauf der Mittelwerte sowie deren Standardfehler der Alkalischen Phosphatase unter zweijähriger Therapie mit verschiedenen Dosierungen von Clodronat bei weiblichen (A) und männlichen (B) Patienten mit Osteoporose, * ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test)



durchgezogene Linie: 0,8g p.o. pro Woche, in A n=10, in B n=3, gestrichelte Linie: 1,6g p.o. pro Woche, n=5 nur in A

Bei männlichen Patienten mit Osteoporose nimmt die Alkalische Phosphatase unter der Therapie mit 0,8g Clodronat pro Woche im ersten Behandlungsjahr ab, um im zweiten Behandlungsjahr wieder anzusteigen (siehe Abb.3.9B).

3.2.2.1.2. PICP

Für die Bestimmung des PICP standen nur Seren von 3 bzw.4 weiblichen Patienten zur Verfügung.

Unter der Therapie von weiblichen Patienten mit Osteoporose mit Clodronat kommt es bei beiden Dosierungen zu einem Abfall des Knochenanbaumarkers PICP in 24 Monaten (siehe Abb.3.10). Diese Verminderung ist nicht signifikant.

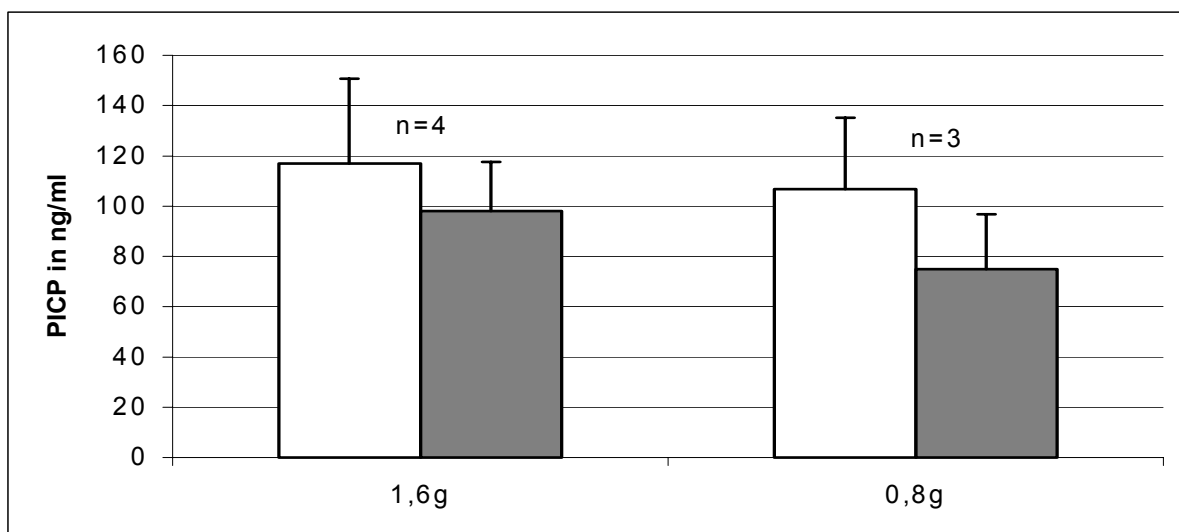


Abb.3.10 Verlauf der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen des PICP unter verschiedenen Clodronatdosierungen bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter zweijähriger Therapie, weiße Säulen: zu Beginn, graue Säulen: nach 2 Jahren

3.2.2.2. Parameter des Knochenabbaus: Pyridinium-Crosslinks

Zur Bestimmung der Pyridinium-Crosslinks standen nur Seren von weiblichen Patienten zur Verfügung.

Desoxypyridinolin im Urin zeigt unter beiden Dosierungen von Clodronat bei weiblichen Patienten eine Abnahme, der Quotient aus beiden Pyridinium-Crosslinks steigt an (siehe Tab.3.4). Pyridinolin steigt unter der höheren Dosierung von 1,6g pro Woche an und fällt unter der niedrigeren Dosierung von 0,8g pro Woche ab.

Im Serum nimmt Pyridinolin in beiden Dosierungen zu (siehe Tab.3.5). Desoxypyridinolin nimmt unter der höheren Dosierung von 1,6g pro Woche zu und unter der niedrigen Dosierung von 0,8g ab, der Quotient aus beiden verhält sich gegensinnig. Die Verminderung

von Desoxypyridinolin sowie der Anstieg des Quotienten sind unter der Dosierung von 0,8g Clodronat signifikant ($p \leq 0,05$ Wilcoxon-Test).

Tab.3.4 Entwicklung der Pyridinium-Crosslinks aus dem Urin bei weiblichen Patienten unter zweijähriger Clodronattherapie

	Pyd/Krea (nmol/mmol)		Dpyd/Krea (nmol/mmol)		Pyd/ /Dpyd	
	1,6g, n=4	0,8g, n=3	1,6g, n=4	0,8g, n=3	1,6g, n=4	0,8g, n=3
<i>zu Beginn</i>	42,72 +/-8,15	42,46 +/-4,29	11,31 +/-2,94	12,39 +/-2,1	3,89 +/-0,65	3,45 +/-0,22
<i>Nach 2 Jahren</i>	46,47 +/-2,32	42,17 +/-4,14	11,15 +/-1,81	12,28 +/-1,71	4,26 +/-0,75	3,46 +/-0,43

Tab.3.5 Entwicklung der Pyridinium-Crosslinks aus dem Serum bei weiblichen Patienten unter zweijähriger Clodronattherapie

	Pyd (nmol)		Dpyd (nmol)		Pyd/Dpyd	
	1,6g, n=4	0,8g, n=3	1,6g, n=4	0,8g, n=3	1,6g, n=4	0,8g, n=3
<i>zu Beginn</i>	4,82+/-1,52	4,2+/-0,95	8,46+/-11,41	17,63+/- 10,27	2,07+/-2,09	0,3+/-0,19
<i>nach 2 Jahren</i>	5,47+/-1,63	4,27+/-0,74	17,01+/-12,31	2,72+/-1,98	0,48+/-0,27	2,19+/-1,33

4. Diskussion

4.1. Überlegungen zur Methodik

Als objektiver Gradmesser für das Ausmaß einer Osteopenie bzw. Osteoporose hat sich die radiologische Knochendichtemessung bewährt (Kruse 1990, Karcher 1996). Die longitudinale Messung der Knochendichte hat das Ziel der Abschätzung des Krankheitsverlaufes bei nachgewiesener Osteoporose sowie der Therapiekontrolle (Keck 1990, Fischer 1991, Platen 1998). Für diese Verlaufsmessungen, die Veränderungen des Knochenmineralgehaltes bereits von weniger als einem Prozent statistisch sicher erfassen sollen, ist eine hohe Präzision notwendig (Fischer 1991). Bei sehr niedriger Knochendichte, bei ausgesprochen schlanken und stark übergewichtigen Patienten erfüllen die DXA (Dual-Photonen-Absorptiometrie) – Geräte, wie beispielsweise das hier verwendete (QRD 4500, Hologic, Lincoln ST, Waltham USA), diese Forderung nur ungenügend (Fischer 1991). Da zahlreiche Patienten in vorliegender Studie einen sehr niedrigen Knochenmineralgehalt aufweisen und das Körpergewicht nicht berücksichtigt wurde, sind Ungenauigkeiten der prozentualen Veränderung der Knochendichte in Erwägung zu ziehen. Da aber alle vier geprüften Therapiegruppen gleichermaßen betroffen sind, dürfte dieser Fehler zu vernachlässigen sein. Allgemein kritisch zu beurteilen sind die gemessenen Zunahmen der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, da sie teilweise auch durch fortschreitende degenerative Prozesse bzw. durch Sintern der Wirbelkörper vorgetäuscht sein könnten.

Ein Kriterium für die Aufnahme in das der Untersuchung zugrunde liegende Patientenkollektiv war eine nach den WHO-Kriterien radiologisch und klinisch gesicherte Osteoporose. Bei der Pathogenese der Osteoporose spielen verschiedene Faktoren eine Rolle (Baylink 2000). So kommen endokrine, intestinale, renale, genetische, entzündliche und neoplastische Ursachen vor (Kruse 1990, Pietschmann, Peterlik 1999). Östrogenmangel bei den Frauen und Steroidmedikation bei beiden Geschlechtern zählen zu den häufigsten zur Osteoporose führenden Systemstörungen (Hesch 1991). In der vorliegenden Untersuchung wurde die jeweilige Ätiologie der Osteoporose nicht differenziert berücksichtigt. Zu den Ursachen gehören langjährige Einnahme von Steroiden, Hyperthyreose, in der Vergangenheit durchgeführte Teilresektionen des Magen-Darm-Traktes, bei weiblichen Patienten Östrogenmangel, bei männlichen Patienten Hypogonadismus oder aber es liegt eine idiopathische Osteoporose vor. Obwohl zahlreiche Autoren (Willvonseder, Resch 1990, Fleisch 1997a, Watts 1998, Hanley et al. 2000, Sambrook 2000a, Toth, Tulassay 2000) einen Therapieerfolg der Bisphosphonate sowohl bei der primären Osteoporose als auch bei der

steroidinduzierten als eine Form der sekundären Osteoporose erwarten, kann eine Variabilität des Behandlungserfolges in Abhängigkeit von der entsprechenden Osteoporoseform nicht ausgeschlossen werden. So fielen die Ergebnisse möglicherweise anders aus, würde man so wie in den meisten Veröffentlichungen (Christgau et al. 1998, Adami et al. 2000, Bone et al. 2000) ausschließlich postmenopausale Frauen untersuchen. Erst in neueren Studien wählten einzelne Autoren ein Patientenkollektiv mit steroidinduzierter Osteoporose (Adachi et al. 2000, Kirchgatterer et al. 2000). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die Zusammensetzung des Patientenkollektives in Hinsicht auf die Form der Osteoporose zu berücksichtigen.

Die Aktivität der Osteoporose wurden in vorliegender Studie nicht differenziert. So weisen einige Patienten eine hohe Knochenumbaurate auf, bei anderen Patienten ist der Knochenstoffwechsel verlangsamt. Bisphosphonate wirken jedoch besonders am Ort eines regen Knochenumbaus (Warncke, Henning 1992, Dambacher 1992, Rogers et al. 2000), so daß es möglicherweise vorteilhaft wäre, vor jeder antiosteoporotischen Therapie die Knochenumbaurate zu bestimmen. Die exakte Analyse der Knochenumbaudynamik ist jedoch bisher nur histomorphometrisch aus einem Knochenbiopsat möglich, andere nichtinvasive Methoden, wie zum Beispiel die Bestimmung der biochemischen Knochenumbaumarker, sind nicht nicht sensibel bzw. präzise genug (Kruse 1990). In vorliegender Untersuchung wurde bei fehlender Indikation auf die Knochenbiopsie verzichtet. Es sollte bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden, daß sie eventuell anders ausgefallen wären, hätte man beispielsweise ausschließlich Patienten mit hohem Knochenumsatz ausgewählt, die für eine Behandlung mit Bisphosphonaten besonders geeignet sind (Dambacher 1991).

In der Literatur findet man bezüglich des Einsatzes von Bisphosphonaten bei Osteoporose-Patienten im allgemeinen prospektive klinische Beobachtungsstudien (Black et al. 1996, Marc et al. 1999). Heutzutage sind Grundlagen einer evidenzbasierten Medizin randomisierte und kontrollierte prospektive Doppelblindstudien (Pfeifer et al. 2001), wie sie bisher nur für die Bisphosphonate Alendronat und Risedronat existieren (Ringe, Dorst 2000). Vorliegend handelt es sich jedoch um eine retrospektive Studie, deren Daten im Rahmen des täglichen klinischen Alltages erhoben wurden. Insofern waren die Bedingungen für die Analyse nicht standardisiert. So liegen mögliche Unterschiede zwischen den vorliegenden Ergebnissen und den in der Literatur gewonnenen Erkenntnissen eventuell im verschiedenen Studienaufbau begründet. Beispielsweise könnten Patienten in dem Wissen, an einer medizinischen Studie teilzunehmen, eine höhere Compliance in Hinsicht auf die Medikamenteneinnahme aufweisen, als die der alltäglichen Praxisklientel. Die Bisphosphonate Clodronat (Warncke,

Henning 1992), Alendronat (Gertz et al. 1995, Ringe 1996, Porras et al. 1999) und Etidronat (Lüpke 1997) werden nach oraler Aufnahme schlecht resorbiert und sollten auf leeren Magen eingenommen werden, um eine weitere Herabsetzung der Resorption zu verhindern und eine optimale Bioverfügbarkeit zu erzielen (Fleisch 1993). Die mangelnde Überwachung dieses Einnahmeschemas hat möglicherweise die Ergebnisse hinsichtlich dieser Substanzen in vorliegender Studie negativ beeinflusst. Da des weiteren bei unseren Patienten der Zeitpunkt der Blut- bzw. Urinabnahme nicht genau festgelegt war, könnten eine zirkadiane Rhythmik, wie sie bereits für die Pyridinum-Crosslinks diskutiert wurde (Aoshima et al. 1998), oder weitere noch nicht bekannte Einflüsse auf einzelne Laborparameter unsere Auswertung in nicht geklärter Weise beeinflusst haben. So wird beispielsweise bei Frauen eine Abhängigkeit der Desoxypyridinolin-Spiegel von der Östrogenproduktion beschrieben (Skjostad 1997).

Trotz der genannten Probleme dieser Untersuchung repräsentieren die vorliegenden Ergebnisse die klinische Realität in Hinblick auf den Therapieerfolg, gemessen an der Zunahme der Knochenmineraldichte, bei der medikamentösen Behandlung von Patienten mit Osteoporose mit Bisphosphonaten. So sind diese Beobachtungen bei aller kritischen Betrachtung unter den Bedingungen des Praxisalltages als komplementäre Komponente der evidenzbasierten Medizin sinnvoll und notwendig, da die geforderten klinischen Studien in der Regel eher unrealistische Auswahlverfahren beziehungsweise Ausschlusskriterien formulieren.

4.2. Effektivität der Bisphosphonate in Abhängigkeit vom Wirkmechanismus

Aus dem Wirkmechanismus der Bisphosphonate in Abhängigkeit von der jeweiligen chemischen Struktur ergeben sich Unterschiede in der Effektivität, die sich in der klinischen Wirksamkeit widerspiegeln könnten.

Die grobe Einteilung der Bisphosphonate nach ihrer molekularen Wirkungsweise erfolgt in zwei Gruppen, in die der Aminobisphosphonate, dazu gehören Ibandronat und Alendronat, und in die der Alkylbisphosphonate, dazu zählen Clodronat und Etidronat (Rogers 1999, Russell, Rogers 1999). Den Aminobisphosphonaten wurde eine höhere Wirksamkeit nachgewiesen (Rogers 1999).

Die Alkylbisphosphonate werden intrazellulär zu toxischen ATP-Analoga verstoffwechselt (Rogers 1999, Russell, Rogers 1999) und induzieren so den Zelltod der Osteoklasten (Rogers et al. 2000).

Die Aminobisphosphonate hemmen Enzyme des Mevalonatstoffwechsels (Rogers 1999, Reszka et al. 1999, Beek et al. 1999, Fisher et al. 2000) und verhindern somit die Bildung

funktionstüchtiger GTP-bindender Proteine (Bergstrom et al. 2000), die Grundlage für zahlreiche Zellfunktionen sind (Rogers et al. 2000). Damit stören die Aminobisphosphonate vielfältige physiologische Prozesse der Osteoklasten, die letztlich zum Teil auch zum Zelltod führen (Beek et al. 1999). Weiterhin verhindern Aminobisphosphonate die Proliferation, die Differenzierung, die Migration und die Verschmelzung von Osteoklastenvorstufen (Rogers et al. 2000, Ravn et al. 1996). Ibandronat hemmt die Cholesterinsynthese und verfügt somit über einen zusätzlichen Mechanismus, die Osteoklasten zu schädigen (Rogers et al. 2000).

Alle Bisphosphonate lagern sich an das Hydroxylapatit des Knochens an (Warncke, Henning 1992, Russel, Rogers 1999, Bergstrom et al. 2000) und blockieren somit die Spaltung der Knochenmatrix (Rogers et al. 2000). Des weiteren hemmen sie die Freisetzung osteoklastenstimulierender Faktoren aus den Osteoblasten (Fleisch 1994, Adami et al. 1997, Olmos et al. 1999). Sie regen die Osteoblasten zur Produktion osteoklastenhemmender Faktoren an (Bauss 1997, Fleisch 1997a) und verhindern die Apoptose der Osteoblasten (Plotkin et al. 1999).

Obwohl der genaue Wirkmechanismus noch nicht restlos geklärt ist, besteht kein Zweifel daran, daß es sich in Abhängigkeit von der Konzentration und der Struktur des jeweiligen Bisphosphonates um mehrere Prozesse handelt, die schließlich alle eine Verminderung der Knochenresorption zur Folge haben. Dabei ist der klinische Effekt abhängig vom molekularen Wirkungsmechanismus (Russell, Rogers 1999).

Durch vorliegende Untersuchung kann bestätigt werden, daß bei der Therapie von weiblichen Patienten mit Osteoporose die Aminobisphosphonate Alendronat und Ibandronat effektiver sind als die Alkylbisphosphonate Clodronat und Etidronat, wenn man als Kriterium den Anstieg der Knochendichte zugrunde legt, der unter Alendronat und Ibandronat größer ist als unter Clodronat und Etidronat.

Bei männlichen Osteoporosepatienten spiegelt sich die stärkere Wirksamkeit der Aminobisphosphonate in der Veränderung der Knochendichte nicht wider. Hier kommt es unter Alendronat und Clodronat zur stärksten Zunahme der Knochendichte. Ibandronat und Etidronat erhöhen an der LWS die Knochendichte, vermindern sie jedoch am Schenkelhals. Eine Ursache für diese Diskrepanz könnte in der Zusammensetzung des Patientenkollektives liegen, das sich differentialdiagnostisch von den weiblichen Patienten unterscheidet. Bei den männlichen Patienten ist in vorliegender Studie beispielsweise der Anteil der sekundären Osteoporose höher als bei den weiblichen. Die einzelnen Formen der Osteoporose unterliegen verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen (Baylink 2000). Möglicherweise folgt daraus eine unterschiedliche Resonanz auf die Therapie mit Bisphosphonaten. Eine weitere

Ursache könnte in geschlechtsspezifischen Unterschieden des Wirkmechanismus der Bisphosphonate liegen, auch wenn sich bisher kein Anhalt dafür ergibt. Hier besteht Klärungsbedarf.

Auch andere Arbeitsgruppen beobachteten am Schenkelhals ein geringeres Ansprechen der Knochendichte auf Antiresorptiva, worunter Bisphosphonate zu subsummieren sind (Dreher et al. 2002). Am Schenkelhals wurde im Vergleich zu anderen Regionen, wie beispielsweise dem Beckenkamm eine verminderte Knochenumbauaktivität histopathologisch quantifiziert (Dreher et al. 2002). Die verminderte Wirksamkeit der Bisphosphonate bei geringer Knochenumbaurate (Warncke, Henning 1992, Dambacher 1992, Rogers et al. 2000) könnte somit mitursächlich für die Verminderung der Knochendichte am Schenkelhals unter Ibandronat und Etidronat sein.

Die Aminobisphosphonate sollen ausgeprägtere Nebenwirkungen aufweisen als die Alkylphosphate (Lentz 1994). Es gibt erste Hinweise darauf, daß sie den Lipidstoffwechsel in klinisch relevanter Weise beeinflussen (Adami et al. 2000). So wurden unter Alendronat Verminderungen des Gesamt-Cholesterins, des LDL-Cholesterins, der Triglyzeride im Serum und des Lipoproteins APO B sowie Erhöhungen des HDL-Cholesterins und des Lipoproteins APO A-I beobachtet (Adami et al. 2000).

4.3. Einfluß der Bisphosphonate auf die Marker der Knochenneubildung

Bei weiblichen Patienten wird die Alkalische Phosphatase unter der Therapie mit Ibandronat, Alendronat und Etidronat kontinuierlich vermindert. Unter Clodronat kommt es zu einem vorübergehenden signifikanten Anstieg in den ersten sechs Monaten, darauf folgt ein Abfall, das Ausgangsniveau wird jedoch nicht erreicht.

Bei männlichen Patienten zeigt die Alkalische Phosphatase unter Clodronat, Ibandronat und Alendronat einen kontinuierlichen Abfall. Unter Etidronat kommt es nach einem nicht signifikanten vorübergehenden Anstieg ebenfalls zu einer Verminderung unter das Ausgangsniveau.

Unter der Therapie von weiblichen Patienten mit den Bisphosphonaten Clodronat (Resch et al. 1994), Ibandronat (Ravn et al. 1996, Dooley, Balfour 1999), Alendronat (Adami et al. 2000) und Etidronat (Storm et al. 1990) wurde in früheren Veröffentlichungen ein Abfall der Alkalischen Phosphatase beschrieben. Es existieren bisher keine Studien hinsichtlich der Entwicklung der Alkalischen Phosphatase bei Männern mit Osteoporose unter der Therapie mit Bisphosphonaten.

Die Verminderung der Alkalischen Phosphatase unter Ibandronat, Alendronat und Etidronat bei beiden Geschlechtern und unter Clodronat bei männlichen Patienten ist Ausdruck der verminderten Osteoblastentätigkeit und repräsentiert die Hemmung der Knochenneubildung, die als sekundäres Phänomen als Antwort auf die gewünschte Hemmung der Knochenresorption auftritt (Willvonseder, Resch 1990, Bell, Johnson 1997), da Knochenanbau und -abbau eng aneinander gekoppelt sind (Willvonseder, Resch 1990). Die Hemmung der Knochenresorption durch die Bisphosphonate überwiegt dabei jedoch der Hemmung der Knochenneubildung (Bell, Johnson 1997). Bisphosphonate vermögen offenbar eine neue Relation zwischen Knochenabbau und -anbau einzustellen (Fleisch 1993), die in einer Zunahme der Knochenmineraldichte resultiert.

In früheren Untersuchungen wurde unter der Clodronattherapie ein Gleichbleiben der Alkalischen Phosphatase beschrieben und somit eine Beeinträchtigung der Osteoblastenfunktion mit der Folge der eingeschränkten Knochenneubildung ausgeschlossen (Giannini et al. 1993). Aus dem initialen Anstieg der Alkalischen Phosphatase bei Frauen unter Clodronattherapie in der vorliegenden Untersuchung begründet sich jedoch der Verdacht auf eine vorübergehende Stimulation des Knochenanbaus, dessen Mechanismus jedoch vollkommen unklar ist. Diese möglicherweise vorliegende Anregung des Knochenaufbaus unter Clodronat im Vergleich zu den anderen Bisphosphonaten bei Frauen mit Osteoporose spiegelt sich nicht in einem höheren Anstieg der Knochendichte wider, so daß dieser Effekt bezüglich der klinischen Bedeutung eher zu vernachlässigen ist.

4.4. Vergleich des Therapieerfolges der Bisphosphonate bei weiblichen Osteoporose Patienten

Bei Frauen mit Osteoporose führt die einjährige Therapie mit Clodronat, Ibandronat, Alendronat und Etidronat in der vorliegenden Studie zu einer Zunahme der Knochendichte an der LWS und am Trochanter. Am Schenkelhals kommt es nur unter Ibandronat und Alendronat zu einem Anstieg des Knochenmineralgehaltes, unter Clodronat und Etidronat ist keine Veränderung zu beobachten. An der LWS führt Alendronat zu einem stärkeren Anstieg der Knochendichte als Ibandronat und Clodronat. Am Schenkelhals ist die Erhöhung unter Alendronat größer als unter Clodronat und Etidronat. Unter dem Gesichtspunkt der Knochendichteveränderung sind bei der Behandlung von weiblichen Patienten mit Osteoporose Ibandronat und Alendronat den anderen beiden getesteten Bisphosphonaten vorzuziehen. Um die Wirksamkeit der Bisphosphonate valide zu vergleichen, wären einerseits die Veränderung der Frakturinzidenz und andererseits die Entwicklung der subjektiven

Beschwerdesymptomatik zu betrachten. Für letzteres Kriterium gibt es jedoch keinen objektiven Gradmesser, der sich in der klinischen Praxis außerhalb von kontrollierten Studienbedingungen anwenden ließe. Zur aussagekräftigen Bestimmung der Frakturinzidenz sind die Patientenzahlen der vorliegenden Untersuchung nicht hoch genug. Insofern ist die Knochendichtemessung zumindest ein präziser Marker dafür, den Therapieerfolg, insbesondere der Bisphosphonate, zu verifizieren (Glüer, Barkmann 2001)

Jedes Bisphosphonat hat in Abhängigkeit von der Struktur typische physikalisch-chemische und biologische Eigenschaften (Henning 1990), so daß sich die Ergebnisse von einem Präparat nicht einfach auf andere übertragen lassen (Dambacher 1992, Fleisch 1993). Bei bisherigen klinischen Studien ergab sich folgende Abstufung nach sinkender Potenz: Ibandronat, Alendronat, Clodronat, Etidronat (Zwick 1996, Ringe 1996, Bell, Johnson 1997), wobei Alendronat im Vergleich dieser Bisphosphonate das zu bevorzugende Präparat bei der Behandlung der postmenopausalen (Lawrence, Raisz 1997) und der steroidinduzierten Osteoporose (Porrás et al. 1999) zu sein scheint.

Es fehlen jedoch bisher Studien, in denen die verschiedenen Bisphosphonate hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit bei Osteoporose direkt miteinander verglichen wurden (Hanley et al. 2000).

Aus dem Verlauf der Knochenmineraldichte läßt sich lediglich eine Aussage über die quantitative Wirkung der einzelnen Bisphosphonate treffen. Um die Ursache für die Unterschiede in der Wirksamkeit herauszufinden sind vergleichende Untersuchungen über die qualitative Wirkung durchzuführen. Dabei kommen einerseits die histopathologische Begutachtung von Knochengewebe und andererseits die Beobachtung der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels unter der Therapie mit verschiedenen Bisphosphonaten in Frage.

Bei den in der vorliegenden Untersuchung getesteten Bisphosphonaten wird dem Alendronat seine Rolle als Goldstandard bei der Therapie von weiblichen Patienten mit Osteoporose (Lawrence, Raisz 1997, Porrás et al. 1999) bestätigt. Zwischenzeitlich ist belegt, dass Risedronat in der Effektivität hinsichtlich der Erhöhung der Knochenmineraldichte und der Verminderung der Frakturnrate mit Alendronat vergleichbar ist. In jüngster Zeit wurde jedoch von Ibandronat die stärkste Wirksamkeit bei osteoporotischen Erkrankungen erwartet, nachdem mit diesem neuen Bisphosphonat in tierexperimentellen Untersuchungen und bei Patienten mit metastatisch bedingter gesteigerter Knochenresorption und daraus resultierender Hypercalcämie die größten Erfolge erzielt werden konnten (Bauss 1997, Dooley, Balfour 1999). Die vorliegende Untersuchung bestätigt dies nicht, hinsichtlich der Erhöhung der

Knochendichte über den Zeitraum von einem Jahr erweist sich Alendronat als potenter. Da als häufigste Nebenwirkung der Bisphosphonate gastrointestinalen Beschwerden auftreten (Compston 1994, Laitinen, Taube 1999), gab es in letzter Zeit den Versuch, Präparate mit der Möglichkeit der parenteralen Gabe zu entwickeln. Dazu zählt Ibandronat, daß als intravenöse Bolus-Injektion appliziert werden kann (Thiebaud et al. 1996). Jedoch wurde am Beispiel des Pamidronat, eines weiteren parenteral zu verabreichenden Vertreters der Bisphosphonate gezeigt, daß die Magenschleimhaut auch durch die intravenöse Gabe geschädigt wird (Wallace et al. 1999). Damit ist in Frage zu stellen, ob die Möglichkeit der intravenösen Verabreichung von Ibandronat einen wirklichen Vorteil hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen darstellt. Ein beachtlicher Vorzug hingegen besteht in der Kontrolle der Verabreichung, die bei oral einzunehmenden Präparaten, bei denen man auf eine hohe Compliance hofft, nicht gegeben ist. Möglicherweise ist der Abstand von drei Monaten zwischen den Ibandronat-Injektionen zu lang. Weitere Untersuchungen sollten folgen, um die sich in bisherigen Studien am wirksamsten erwiesene Dosis von 2mg (Thiebaud et al. 1996) zu überprüfen und um den optimalen zeitlichen Zyklus herauszuarbeiten. Bei ungefähr dreißig Prozent höheren Tagestherapiekosten, schlechterer Wirksamkeit und nicht sicherer Überlegenheit bezüglich der Nebenwirkungen des Ibandronat im Vergleich mit Alendronat ist Ibandronat ein Alternativpräparat zum Alendronat bei schlechter Verträglichkeit oder mangelnder Compliance hinsichtlich der Tabletteneinnahme bei Frauen mit Osteoporose.

Bisher wurde bei postmenopausalen Osteoporose-Patienten, die auf eine Therapie mit Alendronat nicht ansprechen, auf Clodronat zurückgegriffen (Puente et al. 2000). Da in vorliegender Studie Ibandronat eine wesentlich stärkere Zunahme der Knochendichte als Clodronat bewirkt, ist bei weiblichen Patienten Ibandronat als Alternativpräparat zum Alendronat dem Clodronat vorzuziehen. Zudem liegen die Tagestherapiekosten von Ibandronat mehr als zwei Drittel unter denen von Clodronat. Das bisher am intensivsten untersuchte Bisphosphonat Etidronat ist zwar das preiswerteste Präparat, zeigt aber die relativ geringsten Anstiege der Knochenmineraldichte in einem Behandlungsjahr. Es sind jedoch Studien erforderlich, in denen der Einfluß der verschiedenen Bisphosphonate auf die Knochendichte über den Zeitraum von mehreren Jahren vergleichend untersucht wird, denn es gibt erste Hinweise dafür, daß sich die Entwicklung der Knochendichte im zweiten Behandlungsjahr von der im ersten unterscheidet (Hein et al. 1999)

4.5. Bisphosphonate bei männlichen Osteoporosepatienten

Bei männlichen Patienten wird die Knochendichte in vorliegender Studie durch Clodronat und Alendronat an allen drei Meßpunkten erhöht, durch Ibandronat an der LWS und am Trochanter und durch Etidronat nur an der Lendenwirbelsäule. Am Trochanter ist unter Etidronat eine Verminderung der Knochendichte zu verzeichnen, am Schenkelhals unter Ibandronat und Etidronat. Bei der Behandlung von männlichen Osteoporosepatienten scheint die Verwendung von Clodronat oder Alendronat am günstigsten zu sein, wenn man als Kriterium die Erhöhung der Knochenmineraldichte zugrunde legt.

Nur wenige Studien beschäftigen sich mit der Behandlung der Osteoporose des Mannes (Scane et al.1993, Anderson 1998, Ringe, Dorst 1998), die grundsätzlich nach den gleichen Prinzipien erfolgt wie bei der Frau (Lüpke 1997, Siddiqui et al. 1999), da kein spezifisches Therapieschema für männliche Patienten mit Osteoporose existiert (Seeman 1997b). Die Pathogenese der Osteoporose beim Mann ist ebenfalls relativ wenig erforscht (Pietschmann, Peterlik 1999). Es bestehen geschlechtsspezifische pathophysiologische Unterschiede bezüglich der Entstehung der senilen Osteoporose (Seeman 1997b, Orwoll 1998). Während bei weiblichen Patienten scheinbar die erhöhte Knochenresorption im Vordergrund steht, könnte bei männlichen Patienten eine verminderte Knochenneubildung die größere Rolle spielen (Seeman 1997a). Das Ausmaß des Verlustes der Spongiosa ist bei beiden Geschlechtern ähnlich, der Verlust der Kortikalis ist bei Männern weniger stark ausgeprägt als bei Frauen (Seeman 1999). Es ist bisher vollkommen unklar, in wieweit diese Unterschiede bei der Behandlung der männlichen Patienten mit Osteoporose berücksichtigt werden sollten und in wieweit sie den Erfolg der jeweiligen Therapie beeinflussen.

Seit kurzer Zeit werden Bisphosphonate auf ihre Wirksamkeit bei Männern geprüft (Zwicky 1996, Ringe 1996, Lawrence, Raisz 1997). Sie sollen eingesetzt werden, wenn die Osteoporose nicht durch Hypogonadismus bedingt ist und somit die Substitution von Testosteron keine suffiziente Wirkung erzielt (Sambrook, Eisman 2000b). Dabei erzielen sie die beste Wirkung bei beschleunigtem Knochenstoffwechsel (Ziegler 1998). Bei Altersosteoporose der männlichen Patienten sind Antiresorptiva, wie Bisphosphonate, Therapie der ersten Wahl (Ringe, Dorst 1998, Eastell et al.1998). Unter der Behandlung Etidronat wurde ein Anstieg der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, eine Verminderung am Radius und differierende Entwicklungen am Schenkelhals beobachtet (Allolio et al. 2000). Alendronat konnte auch bei Männern die Knochendichte erhöhen (Allolio et al. 2000, Zarate et.al 2000) und soll die Frakturrate gleichermaßen senken wie bei Frauen (Lane 2000). Wie durch die vorliegende Untersuchung gezeigt werden konnte,

vermögen Alendronat und Clodronat die Knochendichte bei männlichen Patienten mit Osteoporose über den Zeitraum von einem Jahr zu erhöhen. Ibandronat und Etidronat haben zum Teil unzureichende Effekte auf den Knochenmineralgehalt. Bei der Behandlung von männlichen Patienten mit Osteoporose sind Alendronat und Clodronat den beiden anderen getesteten Bisphosphonaten überlegen, wenn man als Therapieziel die Erhöhung der Knochendichte definiert.

4.6. Entwicklung der biochemischen Knochenumbaumarker unter Ibandronat

Die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels könnten als dynamische Parameter eine kurzfristige und rasche Therapieüberwachung (Baylink 2000) im Gegensatz zur statischen, sich nur langsam verändernden Größe der Knochendichte (Seibel, Raue 1996) ermöglichen. Marker der Knochenneubildung sind die AP (Alkalische Phosphatase), das OC (Osteocalcin) und das PICP (carboxy-terminales Propeptid des Typ I Prokollagens) im Serum (Seibel, Raue 1996). Als Marker des Knochenabbaus gelten die Pyridinium-Crosslinks (Seibel, Raue 1996) und PTH (Fleisch 1997b).

In vorliegender Untersuchung nehmen die Knochenanbaumarker AP, PICP und Osteocalcin unter einjähriger Ibandronattherapie sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten mit Osteoporose ab. Die Knochenabbaumarker verhalten sich indifferent. Pyridinolin fällt bei beiden Geschlechtern im Serum und im Urin ab. Desoxypyridinolin zeigt bei männlichen Patienten eine Abnahme im Urin und Serum, bei weiblichen Patienten ist die Entwicklung im Serum verschieden von der im Urin. Der Quotient aus beiden Pyridinium-Crosslinks weist bei beiden Geschlechtern keine einheitliche Tendenz im Serum und Urin auf. Geschlechtsspezifische Unterschiede sind bei der Entwicklung des PTH zu verzeichnen. Es zeigt bei weiblichen Patienten einen Anstieg, bei männlichen eine Verminderung.

Die Pyridinum-Crosslinks zeigen im Beobachtungszeitraum eine große Schwankung, deren Ursache das Vorliegen eines jeweils verschiedenen Aktivitätsgrades der Krankheit sein könnte (Black et al. 1987, McLaren et al. 1992).

Bisphosphonate hemmen den Knochenumbau (Fleisch 1994). In früheren Studien zeigten sich Verminderungen der Knochenanbauparameter (Storm et al. 1990, Heikinnen et al. 1997, Marc et al. 1999) sowie der Pyridinum-Crosslinks als Knochenabbauparameter (Seibel, Raue 1996) unter der Therapie mit Bisphosphonaten.

Anstiege des PTH bei weiblichen Osteoporosepatienten unter Ibandronattherapie wurden schon früher beobachtet (Pecherstorfer et al. 1996, Schlosser, Scigalla 1997, Thiebaud et al. 1996, Zwick 1996), ebenso unter der Behandlung mit Clodronat (Henning 1990, Giannini et

al. 1993, Borean et al. 1999). Sie wurden so interpretiert, daß dieser Anstieg zur Erhaltung einer Restaktivität der Osteoklasten sowie zum Erreichen einer neuen Calcium-Phosphat-Homöostase in dem durch Bisphosphonate veränderten Milieu notwendig sei (Borean et al. 1999). Aufgrund der durch Bisphosphonate angeregten Mineralisation kommt es zur verstärkten Einlagerung von Kalzium in den Knochen, dessen Serumspiegel damit fällt. Es können Hypokalcämien auftreten (Henning 1990). Reaktiv erhöht sich der Parathormonspiegel (Giannini et al. 1993). Möglicherweise reicht die übliche tägliche Kalziumsubstitution von 0,5g bis 1,5g (Ringe 1997) als Basistherapie der Osteoporose (Semmler 1990, Meiner 1999) bei weiblichen Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden, nicht aus. Bei männlichen Patienten dagegen könnte durch die tägliche zusätzliche Gabe von 0,5g Kalzium ein größeres Angebot zum Einbau in den Knochen zur Verfügung stehen, als verbraucht werden kann, so daß der reaktive PTH-Anstieg ausbleibt. Aufgrund des hohen Kalziumspiegels kommt es sogar zur Senkung des PTH, so daß die Stimulation der Osteoklasten von Seiten des PTH reduziert wird. Dies könnte die resorptionshemmende Wirkung der Bisphosphonate unterstützen.

Möglicherweise wird der PTH-Anstieg bei weiblichen Patienten auch nur vorgetäuscht. Die Blutentnahme erfolgte jeweils unmittelbar vor der Ibandronat-Injektion. Der auf die Bisphosphonatgabe folgende PTH-Abfall könnte in der Zeit bis zur nächsten Injektion wieder vollständig ausgeglichen werden und bleibt somit aufgrund des Zeitpunktes der Bestimmung maskiert.

Möglicherweise ist aber auch das Parathormon als Parameter zur Verlaufskontrolle der Osteoporosetherapie gänzlich ungeeignet, denn in früheren Untersuchungen hat sich gezeigt, daß das Sekretionsmuster des Parathormons, welches normalerweise einer typischen Dynamik folgt, bei Osteoporose vollständig aufgehoben ist (Hesch 1991).

Der Abfall der biochemischen Marker sowohl des Knochenanbaus als auch des Knochenabbaus unter der einjährigen Ibandronattherapie repräsentiert die Hemmung einerseits der Knochenbildung und andererseits der Knochenresorption. Dabei muß bei weiblichen Patienten der hemmende Einfluß auf die Resorption überwiegen, da es in der Bilanz zu einer Zunahme des Knochenmineralgehaltes gekommen ist. Bei männlichen Patienten steht der Erhöhung der Knochendichte an der LWS von 4,5% eine Verminderung von 2,4% am Schenkelhals gegenüber. Die schlechtere Wirksamkeit von Ibandronat bei männlichen Patienten ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß die Dosis von 2mg intravenös vierteljährlich bei Männern nicht ausreicht. Auch wenn der Wirkmechanismus der Bisphosphonate grundsätzlich vom Geschlecht unabhängig sein sollte, besteht doch

möglicherweise bei Männern eine andere Dosis-Wirkung-Abhängigkeit als bei Frauen. Die bisherigen Studien hinsichtlich der Frage der optimalen Dosierung des Ibandronat befassen sich ausschließlich mit postmenopausaler Osteoporose (Thiebaud et al. 1996, Ravn et al. 1996, Dooley, Balfour 1999). Es sollten daher auch Untersuchungen an männlichen Patienten mit Osteoporose zur Dosisfindung durchgeführt werden, da die bei weiblichen Patienten gut wirksame Dosis von 2mg i.v. alle drei Monate bei Männern offenbar nicht zum gewünschten Erfolg führt.

Die Bedeutung des PICP als leicht zu handhabender und zuverlässiger Marker des Knochenanbaus kann durch vorliegende Studie bestärkt werden.

Unbefriedigend sind dagegen die Resultate der Bestimmung der Pyridinium-Crosslinks, die aufgrund der ausgeprägten Streuung und der nicht einheitlichen Tendenz ihre Erwartung, derzeit am aussagekräftigsten in Bezug auf den Knochenabbau zu sein, nicht erfüllen konnten. Die durch Bisphosphonate bewirkte Hemmung des Knochenresorption müßte zu einem verminderten Abbau der Kollagenfasern führen, was sich in einem Abfall von Pyridinolin und Desoxypyridinolin und einer Zunahme des Quotienten aus beiden Markern widerspiegeln würde. Insbesondere das Desoxypyridinolin, das hauptsächlich aus dem Knochenkollagen abgespalten wird (Seibel 1992), sollte am spezifischsten die Aktivität der Knochenresorption repräsentieren. Es hat den höchsten diagnostischen Aussagewert hinsichtlich dem Vorliegen einer Osteoporose (Yilmaz et al. 1999). In anderen Untersuchungen repräsentierte das im Urin gemessene Pyridinolin am besten die Knochendichte (Cayco et al. 2000). Desoxypyridinolin, im Urin bestimmt, reagierte in einigen Untersuchungen spezifischer auf die Behandlung mit Bisphosphonaten als Pyridinolin (Tobias et al. 1996). In weiteren Studien fehlte die Korrelation der Konzentration des Desoxypyridinolin in Serum und Urin (Hein et al. 1997). Es zeigte sich auch eine nur geringe Korrelation der Pyridinium-Crosslinks mit histomorphometrischen Parametern, wie beispielsweise die mit Osteoblasten bzw. mit Osteoklasten besetzte Resorptionsoberfläche des Knochens (Eidner et al. 2001). Biochemische Parameter als Umbaumarke des Gesamtskeletts widerspiegeln offensichtlich verschiedene Aspekte des Knochenstoffwechsels (Eidner et al. 2001). Bevor auf die routinemäßige Bestimmung der Pyridinium-Crosslinks zur Einschätzung des Behandlungserfolges zurückgegriffen werden kann, ist deren weitere Erforschung notwendig. So sollten beispielsweise die Randbedingungen präzisiert und besser standardisiert werden. Die Bestimmung der biochemischen Parameter des Knochenanbaus Alkalische Phosphatase, Osteocalcin und PICP kann bei der Therapiekontrolle der mit Bisphosphonaten behandelten Patienten hilfreich sein.

Bei Männern wurde bisher der Einsatz biochemischer Marker zur Einschätzung der Aktivität des Knochenumbaus als nicht geeignet befunden (Allolio et al. 2000). In vorliegender Studie zeigen jedoch sowohl die Knochenanbauparameter als auch die des Knochenabbaus bei männlichen Patienten eine adäquate Antwort auf die Therapie mit Ibandronat, so daß deren Einsatz zur Verlaufskontrolle der Osteoporosebehandlung nach unseren Daten nicht so kritisch gesehen werden muß.

4.7. Langzeiteffekt des Clodronat

Aufgrund der langen Verweildauer im Organismus rechnet man bei Bisphosphonaten mit Langzeiteffekten in der Osteoporosetherapie (Storm et al. 1990, Watts et al. 1990, Fleisch 1994).

Sowohl an der LWS als auch am Schenkelhals nimmt die Knochendichte in vorliegender Studie nach einem Anstieg im ersten Jahr bei weiblichen und männlichen Patienten im zweiten Behandlungsjahr ab. Die Knochenanbaumarker Alkalische Phosphatase und PICP zeigen ebenfalls eine Verminderung und repräsentieren damit die verminderte Knochenbildung (Eriksen et al. 1993, Faßbender et al. 1995) resultierend aus einer abnehmenden Aktivität der Osteoblasten (Seibel, Raue 1996). Die Knochenabbaumarker zeigen in vorliegender Studie keine einheitliche Tendenz und müssen somit aus den Betrachtungen ausgenommen werden.

Auch unter Etidronat zeigte sich in einigen Studien eine Abnahme der Knochendichte im zweiten Behandlungsjahr (Lems et al. 1997). Es ist bekannt, daß die Langzeit-Therapie mit Bisphosphonaten zu einer Defekt-Mineralisation des Knochens führen kann (Compston 1994), die jedoch für Clodronat ausgeschlossen wurde (Willvonseder, Resch 1990, Giannini et al. 1993). In früheren Untersuchungen wurde unter der zwei- (Rossini et al. 1999, Filipponi et al. 2000) bzw. sechsjährigen (Filliponi et al. 1996) Therapie mit Clodronat ein Anstieg der Knochendichte beobachtet. Man ging bisher davon aus, daß Clodronat die Knochendichte linear erhöht, ohne daß ein Plateau erreicht wird (Giannini et al. 1993) und somit für die Langzeitbehandlung der Osteoporose geeignet ist (Kanis et al. 1993, Filliponi et al. 1995).

Die in vorliegender Studie auftretenden Verminderungen der Knochenanbauparameter Alkalische Phosphatase und PICP weisen jedoch auf eine erhebliche Beeinträchtigung der Knochenneubildung hin, die mit der erwünschten Resorptionshemmung in der Bilanz zu einer Abnahme der Knochendichte führt. Um die Ursachen dafür herauszufinden, wäre eine histomorphologische Untersuchung des Knochens hilfreich.

Offensichtlich kann Clodronat in den geprüften Dosierungen von 0,8g bzw. 1,6g per os täglich die Knochendichte langfristig nicht erhöhen und ist somit bei der Langzeittherapie der weiblichen wie männlichen Patienten mit Osteoporose in Frage zu stellen.

4.8. Dosierung des Clodronat

Die Dosierung spielt bei der Langzeittherapie von chronischen Erkrankungen, wozu die Osteoporose zu zählen ist, eine besondere Rolle, weil sowohl die Wirksamkeit als auch die Stärke der Nebenwirkungen von der Dosis abhängig sind (Schnitzer et al. 2000).

Clodronat wurde bisher in verschiedenen Dosierungen zur Therapie der Osteoporose verabreicht. Bei mit 1,6g Clodronat per os 2 von 10 Wochen zyklisch über 12 Monate behandelten Patienten mit Osteoporose kam es zur Zunahme der spinalen Knochendichte und zu einer Abnahme verschiedener Knochenresorptions- und Knochenneubildungsmarker (Resch et al. 1994). Bei mit 0,4g Clodronat per os 4 von 13 Wochen zyklisch therapierten postmenopausalen Osteoporosepatientinnen konnte eine Zunahme der vertebrealen Knochendichte verzeichnet werden (Giannini et al. 1993), ebenso unter der Dosierung von 0,2g Clodronat intravenös einmal monatlich (Filipponi et al. 1995). Bei Patienten mit steroidinduzierter Osteoporose ergab sich in einer weiteren Studie die größte Zunahme der Knochendichte der LWS (3%), des Trochanter (2,8%) und des Schenkelhalses (4,3%) unter der einjährigen Therapie mit 2,4g Clodronat per os täglich, unter 0,8g Clodronat per os täglich war keine Erhöhung der Knochendichte zu verzeichnen (Herrala et al. 1998). In einer weiteren Untersuchung unter der Dosierung von 1,6g Clodronat oral pro Tag für zwei Wochen alle drei Monate oder von 0,4g Clodronat täglich per os konnte keine Zunahme der Knochendichte verzeichnet werden (Tsai et al. 1999). Es findet sich in der Literatur also kein einheitlicher Trend in der Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Unter der Dosierung von 0,4g Clodronat intravenös zyklisch alle 3 Monate ist in vorliegender Untersuchung der größte Anstieg der Knochendichte zu verzeichnen, 1,6g per os erhöhen die Knochendichte weniger stark als 0,8g per os. Somit ist nach unseren Daten mit steigender Dosierung von einer abnehmenden Wirkung auszugehen. Dies könnte in einer Störung der Mineralisation bei hoher Dosierung begründet sein. Nach früheren Aussagen beeinflusst zwar Clodronat auch in hohen Dosen die Mineralisation nicht (Willvonseder, Resch 1990, Hamdy et al. 1990, Kanis et al. 1993), wie es für andere Bisphosphonate, beispielsweise für Etidronat (Storm et al. 1990, Fleisch 1993, Wimalawansa 1995), beobachtet wurde. Mit Ibandronat wurden verschiedene Erfahrungen gemacht, so wurde einerseits eine positive Korrelation zwischen Dosierung und Anstieg der Knochendichte beobachtet (Thiebaud et al. 1996,

Schlosser, Scigalla 1997, Thiebaud et al. 1997), andererseits wurde im Tierexperiment unter hohen Dosen eine Hemmung des Knochenanbaus beschrieben (Dooley, Balfour 1999). Wieder andere Arbeitsgruppen schließen für Ibandronat eine Beeinträchtigung der Knochenmineralisation aus (Bauss 1997, Ravn et al. 1996). Für Risedronat, ein weiteres Derivat der Bisphosphonate, wurde mit niedrigerer Dosierung ein geringerer Anstieg der Knochendichte verzeichnet, als unter höherer Dosierung (Gatti, Adami et al. 1999). Für Alendronat und Etidronat konnte im Tierexperiment bei Mäusen gezeigt werden, daß sie die Bildung des koloniestimulierenden Wachstumsfaktors der Osteoblasten in hohen Dosierungen hemmen, in niedrigen Dosierungen jedoch fördern (Giuliani et al. 1998), woraus eine Hemmung oder eine Stimulation der Knochenmineralisation resultiert. Über Alendronat gibt es zum Teil ebenfalls divergierende Studien. Einige Untersucher postulieren, Alendronat hätte keine mineralisationshemmende Wirkung (Westphal 1996), andere unterstellen auch Alendronat eine mineralisationshemmende Wirkung (Lieberman et al. 1995). Manche Autoren unterstellen allen Bisphosphonaten eine mineralisationshemmende Wirkung mit Folge der Osteomalazie in hohen Dosen (Warncke, Henning 1992, Bell, Johnson 1997, Fleisch 1997a). Diese Hemmung der Mineralisation soll auf physikalisch-chemische Weise erfolgen, in dem durch massive Anlagerung der Bisphosphonate an das Hydroxylapatit des Knochens die weitere Mineralisation blockiert wird (Fleisch 1997a). Die Höhe der zur Hemmung der Mineralisation führenden Dosis sei abhängig von der Dauer der Therapie (Fleisch 1993).

Ein mögliches allgemeingültiges Modell für die Dosis-Wirkungs-Beziehung der Bisphosphonate ist, daß mit steigender Dosis die Vergrößerung der Knochendichte zunächst zunimmt, ab einer bestimmten Menge jedoch wieder abnimmt. Diese These wird durch eine weitere Studie bestätigt, in der drei Patienten-Gruppen mit entweder 150mg, 300mg oder 600mg Clodronat intravenös drei Mal mit jeweils einwöchiger Pause behandelt wurden und der größte Knochendichteanstieg bei der Gruppe mit mittlerer Dosierung verzeichnet werden konnte (Heikkinen et al. 1997). Vermutlich handelt es sich um eine Veränderung des Wirkungsprofils der Bisphosphonate in Abhängigkeit von der Dosis, die dafür bekannt sind, sowohl die Knochenbildung, als auch den Knochenabbau zu beeinflussen (Henning 1990, Warncke, Henning 1992, Fleisch 1997b). Bei geringer Etidronatdosis wird der Knochenanbau weniger stark reduziert als die Knochenresorption, so daß eine positive Kalziumbilanz entsteht, die einen günstigen Effekt auf die Knochenmasse hat (Henning 1990). Bei hoher Dosierung hat die Hemmung der Knochenbildung Vorrang (Warncke, Henning 1992, Fleisch 1997b). Durch vorliegende Studie kann am Beispiel des Clodronat die bereits bestehende Theorie

bestätigt werden, daß zu hohe Dosierungen von Bisphosphonaten keinen günstigeren Effekt auf die Knochenmineralisation haben.

5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit waren

- der Vergleich des Einflusses der Bisphosphonate Alendronat, Ibandronat, Clodronat und Etidronat auf die Knochenmineraldichte bei Frauen und Männern mit Osteoporose
- die Formulierung einer möglichen Abhängigkeit zwischen Struktur und Wirkung der Bisphosphonate
- die Quantifizierung der Wirkung der Bisphosphonate Alendronat, Ibandronat, Clodronat und Etidronat mittels Messung biochemischer Marker des Knochenumbaus
- die Untersuchung des Langzeiteffektes des Bisphosphonates Clodronat auf die Knochenmineraldichte und die biochemischen Marker des Knochenumbaus bei Patienten mit Osteoporose
- der Vergleich verschiedener Dosierungen und Verabreichungsmodi des Bisphosphonates Clodronat hinsichtlich des Effektes auf die Knochendichte und biochemische Marker des Knochenumbaus bei Patienten mit Osteoporose

Die Aminobisphosphonate Alendronat und Ibandronat erhöhen die Knochenmineraldichte bei weiblichen Patienten stärker als die Alkylbisphosphonate Clodronat und Etidronat und belegen somit eine teilweise schon bekannte Abhängigkeit der Wirksamkeit der Bisphosphonate von der chemischen Struktur.

Bei männlichen Patienten ist diese Abstufung der Effektivität in Abhängigkeit von der Struktur nicht nachweisbar.

Die Verminderung der Alkalischen Phosphatase als Knochenanbauparameter bei männlichen Osteoporose-Patienten unter der Therapie mit Clodronat, Ibandronat, Alendronat und Etidronat weist auf die Beeinträchtigung der Knochenneubildung durch Bisphosphonate hin.

Bei weiblichen Patienten wird die Alkalische Phosphatase unter der Therapie mit Ibandronat, Alendronat und Etidronat ebenfalls vermindert, unter Clodronat kommt es zu einem initialen vorübergehenden signifikanten Anstieg, was für eine mögliche temporäre Stimulation der Knochenneubildung spricht, die sich jedoch nicht in einem besonders ausgeprägten Anstieg der Knochenmineraldichte widerspiegelt, so daß diesem Effekt vermutlich keine klinische Bedeutung beizumessen ist.

Bei weiblichen Patienten führt die einjährige Therapie mit Bisphosphonaten zu einem Anstieg der Knochendichte, wobei eine Abstufung nach abnehmender Potenz folgendermaßen vorliegt: Alendronat, Ibandronat, Etidronat, Clodronat. Demzufolge sind bei der Behandlung von weiblichen Patienten mit Osteoporose Alendronat und Ibandronat den anderen beiden

getesteten Bisphosphonaten Clodronat und Etidronat vorzuziehen, wenn man als Therapieziel die maximale Erhöhung der Knochenmineraldichte wählt.

Bei männlichen Patienten führt die einjährige Therapie mit Clodronat und Alendronat zu einem Anstieg der Knochendichte. Unter Ibandronat und Etidronat ergibt sich ein Anstieg der Knochendichte nur an einigen Lokalisationen des Skelettes, an anderen kommt es zu einer Verminderung der Dichte. Bei der Behandlung von männlichen Osteoporosepatienten sind deshalb Alendronat oder Clodronat gegenüber Ibandronat und Etidronat zu bevorzugen.

Unter der einjährigen Therapie mit Ibandronat zeigen AP, PICP und Osteocalcin sowie Pyridinolin eine Abnahme bei Patienten mit Osteoporose unabhängig vom Geschlecht. Die Verminderung der biochemischen Parameter der Knochenneubildung und der Knochenresorption spiegelt die durch Ibandronat bewirkte Verminderung des Knochenumsatzes wider. Bei männlichen Patienten werden auch Desoxypyridinolin und Parathormon vermindert, letzteres steigt im Mittel bei weiblichen Patienten an. Die biochemischen Marker Alkalische Phosphatase, Osteocalcin und PICP können somit als zuverlässige Parameter des Knochenanbaus bestätigt werden und können bedarfsweise bei Frauen und Männern in der Diagnostik und Therapiekontrolle der Osteoporose eingesetzt werden. Parathormon liefert wertvolle Hinweise auf die Kalziumbilanz. Die Pyridinium-Crosslinks verhalten sich indifferent und können deshalb noch keine breite Anwendung im klinischen Bereich finden, wobei vor allem die Messung der Serumwerte bei der vorliegenden Untersuchung zu hohe Fehlerbreiten zeigt.

Clodronat führt im zweiten Behandlungsjahr sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu einer Verminderung der Knochenmineraldichte und ist somit bei der Langzeittherapie der Osteoporose in Frage zu stellen.

Die zyklische Therapie mit 0,4g Clodronat intravenös alle 3 Monate ist wirksamer als die tägliche orale kontinuierliche Therapie mit 0,8 bzw. 1,6g Clodronat.

Unter der Dosierung von 0,8g Clodronat per os täglich ist ein größerer Anstieg der Knochendichte zu verzeichnen als unter der täglichen Einnahme von 1,6g. Die höhere Dosis scheint die Mineralisation zu beeinträchtigen, obwohl dies für Clodronat bisher ausgeschlossen wurde.

6. Literaturverzeichnis

- Abe Y., Kawakami A., Nakashima T., Ejima E., Fujiyama K., Kiriyama T., Die A., Sera N., Usa T., Tominaga T., Ashizawa K., Yokoyama N., Eguchi K. (2000): Etidronate inhibits human osteoblast apoptosis by inhibition of pro-apoptotic factor(s) produced by activated T cells. *J Lab Clin Med* 136(5): 344-54
- Ackerknecht E.H.(1989): Geschichte der Medizin, 6.Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1989
- Adachi J.D., Olszynski W.P., Hanley D.A., Hodsman A.B., Kendler D.L., Siminoski K.G., Brown J., Cowden E.A., Ioannidis G. (2000): Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 29(4): 228-51
- Adachi J.D., Papaianou A. (2001): Corticosteroid-Induced osteoporosis: detection and management. *Drug Saf* 24(8): 607-24
- Adami S., Fossaluzza V., Gatti D., Fracassi E., Braga V. (1997): Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 56: 201-04
- Adami S., Braga V., Guidi G., gatti D., Gerardi D., Fracassi E. (2000): Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res* 15(3): 599-604
- Allolio B., Dambacher M., Dreher R., Felsenberg D., Franke J., Kruse, H.-P., Leidig-Bruckner G., Ringe J.D., Semmler J., Willvonseder R., Ziegler R. (2000): Die Osteoporose des Mannes. *Med Klein* 95: 327-38
- Anderon F.H. (1998): Osteoporosis in men. *Int J Clin Pract* 52(3): 176-80
- Aoshima H., Kushida K., Takahashi M., Ohishi T., Hoshino H., Suzuki M., Inoue T. (1998): Circadian Variation of Urinary Type I Collagen Crosslinked C-Telopeptide and Free and Peptide-bound Forms of Pyridinium Crosslinks. *Bone Vol* 22(1): 73-78
- Balk A., Clade U. (1998): Sporttherapie bei Osteoporose, Ziel:Knochenabbau verlangsamen. *T&E Sport + Medizin* 10: 26-32
- Baran D. (2001): Osteoporosis. Efficacy and safety of a bisphosphonate dosed once weekly. *Geriatrics* 56(3): 28-32
- Bauss F. (1997): Ibandronate in Malignant Bone Diseases and Osteoporosis-Preclinical Results. *Onkologie* 20: 204-08
- Baylink D.J. (2000): The diagnosis and management of osteoporosis. *Z Rheumatol* 59 Suppl 1: 42-44
- Beek E.van, Pieterman E., Cohen L., Löwik C., Papapoulos S. (1999): Nitrogen-Containing Bisphosphonates Inhibit Isopentyl Pyrophosphate Isomerase/Farnesyl Pyrophosphate Synthase Activity with Relative Potencies Corresponding to Their

- Antiresorptive Potencies in Vitro and in Vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, 255(2): 491-94
- Bell N.H., Johnson R.H. (1997): Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Endocrine* 6(2): 203-06
 - Bergstrom J.D., Bostedor R.G., Masarachia P.J., Reszka A.A., Rodan G. (2000): Alendronate Is a Specific, Nanomolar Inhibitor of Farnesyl Diphosphate Synthase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 373(1): 231-41
 - Bjellerup P. (1997): Standardization of HPLC measurements of pyridinium crosslinks. *Scand J Clin Lab Invest* 57 Suppl 227: 80-83
 - Black D., Duncan A., Robins S.P. (1987): Quantitative Analysis of the Pyridinium Crosslinks of Collagen in Urine Using Ion-Paired Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography. *Analytical Biochemistry* 169: 197-203
 - Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C., Bauer D.C., Genant H.K., Haskell R.L., Marcus R., Ott S.M., Torner J.C., Quandt S.A., Reiss T.F., Ensrud K.E. (1996): Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet* 348: 1535-40
 - Bone H.G., Greenspan S.L., McKeever C., Bell N., Davidson M., Downs R.W., Emkey R., Meunier P.J., Miller S.S., Mulloy A.L. (2000): Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 85(2): 727-33
 - Borean A., De Pra M., Farina G., Nalin P., Rizzotti P. (1999): Levels of C-telopeptide fragments of collagen type I enable the monitoring and early adjustment of clodronate therapy in patients with postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 38(6): 489-93
 - Bornkessel B. (1996): Ibandronsäure bei tumorinduzierter Hyperkalzämie. *Arzneimitteltherapie Heft* 3
 - Boss N. (1993): Roche Lexikon Medizin, 3. Aufl., Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Wien-Baltimore, 1993
 - Cayco A.V., Wysolmerski J., Simpson C., Mitnick M.A., Gundberg C., Kliger A., Lorber M., Silver D., Basadonna G., Friedmann A., Insogna K., Cruz D., Bia M. (2000): Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation* 70(12): 1722-28
 - Christgau S., Rosenquist C., Alexandersen P., Bjarnason N.H., Ravn P., Fledelius C., Herling C., Qvist P., Christiansen C. (1998): Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA; a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 44(11): 2290-300
 - Collwell A., Russel R.G., Eastell R. (1993): Factors affecting the assay of urinary 3-hydroxy pyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption. *Eur J Clin Invest* 23: 341-49
 - Compston J. (1994): The therapeutic use of bisphosphonates. *BMJ* 309(6956): 711-5.

- Compston J. (2000): Prevention of osteoporotic fractures in post-menopausal women. Clin Endocrinol & Metab 14(2): 251-64
- Dambacher M.A. (1992): Eine neue Osteoporose-Therapie ist in greifbarer Nähe. Fortschr Med 19: 55-56
- D'Aoust P., McCulloch C.A., Tenenbaum H.C., Lekic P.C. (2000): Etidronate (HEBP) promotes osteoblast differentiation and wound closure in rat calvaria. Cell Tissue Res 302(3): 353-63
- Dequeker J., Ortner D.J., Stix A.I., Cheng X.G., Brys P., Boonen S. (1997): Hip fracture and osteoporosis in a XIIth Dynasty female skeleton from Lisht, upper Egypt.. J Bone Miner Res 12(6): 881-88
- Dooley M., Balfour J.A. (1999): Ibandronate. Drugs 57(1): 101-08
- Dreher R., Lingg G., Schulz A.(2002): Knochen low-turnover als Risikofaktor für osteoporotische Schenkelhalsfrakturen. Ein möglicher Paradigmawechsel. Osteologie Band 11, Suppl.1: 47
- Eastell R., Boyle I.T., Compston J., Cooper C., Fogelman I., Francis R.M., Hosking D.J., Purdie D.W., Ralston S., Reeve J., Russell R.G., Stevenson J.C. (1998): Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. QJM 91(2): 71-92
- Eastell R., Prendergast J., Molloy M., Adachi J., Miller P., Pack S., Watts N. (2000): Osteoporos Int 11, Suppl.2: 564
- Ebeling P.R. (1998): Osteoporosis in men. New insights into aetiology, pathogenesis, prevention and management. Drugs-Aging 13(6): 421-34
- Eidner T., Lehmann G., Hein G.; H.G.Polt, J.Wollenhaupt: Vergleichende Untersuchungen von Osteodensitometrie, biochemischen Markern des Knochen-Turnover und Knochen-Histomorphometrie. Fortschritte der klinischen Rheumatologie. 8.Workshop Deutsche Rheumatologie in Potsdam, 1.Aufl., Alfred Preuss Verlag, 2001
- Eriksen E.F., Charles P., Melsen F., Mosekilde L., Risteli L., Risteli J. (1993): Serum Markers of Type I Collagen Formation and Degradation in Metabolic Bone Disease: Correlation with Bone Histomorphometry. J Bone Miner Res 8(2): 127-32
- Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H., Khickerbocker R.K., Nickelsen T., Genant H.K., Christiansen C., Delmas P.D., Zanchetta J.R., Stakkestad J., Glüer C.C., Krüger K., Cohen F.J., Eckert S., Ensrud K.E., Avioli L.V., Lips P., Cummings S.R. (1999): Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA. 282(7): 637-45
- Ettinger B. (2000): Meeting the evolving therapeutic needs of postmenopausal women. J Bone Miner Res 18: 299-304
- Fairney A., Kyd P., Thomas E., Wilson J. (2000): Response to Alendronate in Osteoporosis after Previous Treatment with Etidronate. Osteoporos Int 11: 621-25

- Faßbender W.J., Stahl G., Stracke H. (1995): Prokollagen-Extensionspeptide in der Labordiagnostik der Osteoporose. Lab med 19: 506-10
- Filliponi P., Pedetti M., Fedeli L., Cini L., Palumbo R., Boldrini S., Massoni C., Cristallini S. (1995): Cyclical clodronate is effective in preventing postmenopausal bone loss: a comparative study with transcutaneous hormone replacement therapy. J Bone Miner Res 10(5): 697-703
- Filipponi P., Cristallini S., Rizzello E., Policani G., Fedeli L., Gregorio F., Boldrini S., Troiani S., Massoni C. (1996): Cyclical intravenous in postmenopausal osteoporosis: results of a long-term clinical trial. Bone 18(2): 179-84
- Filipponi P., Cristallini S., Policani G., Schifini M.F., Casciari C., Garinei P. (2000): Intermittent versus Continuous clodronate administration in postmenopausal women with low bone mass. Bone 26(3): 269-74
- Fischer M. (1990): Methoden und Wertigkeit der Bestimmung des Knochenmineralgehaltes. Osteomobil J 2: 11-12
- Fischer M. (1991): Methoden und Wertigkeit der Densitometrie. Therapiewoche 36: 2278-86
- Fisher J.E., Rogers M.J., Halasy J.M., Luckman S.P., Hughes D.E., Masaracha P.J., Wesolowski G., Russel R.G.G., Rodan G.A., Reszka A.A. (1999): Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. Biochem Biophys Res Commun 255: 491-94
- Fisher J.E., Rodan G.A., Reszka A.A. (2000): In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. Endocrinology 141(12): 4793-96
- Fleisch H. (1993): New Bisphosphonates in Osteoporosis. Osteoporos Int Suppl.2: 515-22
- Fleisch H. (1994): Bisphosphonate: Anwendung bei Osteoporose. Osteologie 3(3): S.221-22
- Fleisch H. (1997a): Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. Ann Med 29(1): 55-62
- Fleisch H. (1997b): Bisphosphonates In Bone Disease. From the laboratory to the patient. 3.Aufl., Parthenon Verlag, New York-London, 1997
- Garnero P., Shih W.J., Gineyts E., Karpf D.B., Delmas P.D. (1994): Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. Clin Endocrinol & Metab 79: 1693-00
- Gatti D., Adami S. (1999): New bisphosphonates in the treatment of bone diseases. Drugs Aging 15(4): 285-96

- Gerrits M.I., Thijssen J.H.H., Rija H.J.M. (1995): Determination of Pyridinoline and Deoxypyridinoline in Urine, with Special Attention to Retaining Their Stability. *Clin Chem* 41(4): 571-74
- Gertz B.J., Holland S.D., Kline W.F., Matuszewski B.K., Freeman A., Quan H., Lasseter K.C., Mucklow J.C., Porras A.G. (1995): Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther* 58(3): 288-98
- Giannini S., D'Àngelo A., Malvasi L., Castrignano R., Pati T., Tronca R., Liberto L., Nobile M., Crepaldi G. (1993): Effects of One-Year Cyclical Treatment with Clodronate on Postmenopausal Bone Loss. *Bone* 14: 137-41
- Giuliani N., Pedrazzoni M., Negri G., Passeri G., Impicciatore M., Girasole G. (1998): Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. *Bone* 22(5): 455-61
- Glüer C.-C., Barkmann R. (2001): Osteodensitometrie versus Osteosonometrie für Diagnostik und Verlaufskontrolle der Osteoporose. *Osteologie* 10(1): 122
- Gräfenstein K. (1997): *Klinische Rheumatologie*, 3.Aufl., ecomed Verlag, Landsberg, 1997
- Greenspan S.L., Parker R.A., Ferguson L., Rosen H.N., Maitland-Rmsay L., Karpf D.B. (1998): Early Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover Predict the Long-Term Response to Alendronate Therapy in Representative Elderly Women: A Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res* 13(9): 1431-38
- Greenspan S.L., Harris S.T., Bone H., Miller P.D., Orwoll E.S., Watts N.B., Rosen C.J. (2000): Bisphosphonates: safety and efficacy in the treatment and prevention of osteoporosis. *Am Fam Physician* 61(9): 2731-36
- Hamdy N.A.T., McCloskey E.V., Brown C.B., Kanis J.A. (1990): Effects of Clodronate in Severe Hyperparathyroid Bone Disease in Chronic Renal Failure. *Nephron* 56: 6-12
- Hanley D.A., Ioannidis G., Adachi J.D. (2000): Etidronate therapy in the treatment and prevention of osteoporosis. *J Clin Densitom* 3(1): 79-95
- Heikinen J.E., Selander K.S., Laitinen K., Arnala I., Vaananen H.K. (1997): Short-term intravenous bisphosphonates in prevention of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Res* 12(1): 103-10
- Hein G., Franke S., Müller A., Bräunig E., Eidner T., Stein G. (1997): The Determination of Pyridinium Crosslinks in Urine and Serum as a Possible Marker of Cartilage Degradation in Rheumatoid Arthritis. *Clin Rheumatol* 16(2): 167-72
- Hein G.E., Lehmann G., Müller A., Eidner T., Stein G. (1999): Bisphosphonates In The Treatment Of Osteoporosis. *Arthritis and Rheumatism Suppl.*
- Henning H.V. (1990): Bisphosphonate. Ein neues Therapieprinzip in der Behandlung der Osteoporose. *Arzneiverordnung in der Praxis* 5(90)

- Herrala J., Puolijoki H., Lippo K., Raitio M., Impivaara O., Tala E., Nieminen M.M. (1998): Clodornate is effective in preventing corticosteroid-induced bone loss among asthmatic patients. *Bone* 22(5): 577-82
- Hesch R.D. (1991): Das dynamische Konzept der Osteoporose. Ein Bankkonto wird geplündert. *Therapiewoche* 36: 2258-66
- James I., Crowley C. (1993): Assay of pyridinum crosslinks in serum using narrow-bone Ion-paired reversed-phase high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 612: 41-48
- Kanis J.A., Mc Closkey E.V., Sirtori P., Khan S., Fern D., Eyres K., Aaron J., Beneton M.N.C. (1993): Rationale for the Use of Clodronate in Osteoporosis. *Osteoporos Int Suppl.*2: 523-28
- Karcher H. (1996): Bisphosphonate: neues Therapieprinzip gegen Osteoporose. *Suppl. Fortschr Med* 18
- Keck E. (1990): Therapie der Osteoporose. *Osteomobil J* 2: 13-14
- Kenny A.M., Prestwood K.M. (2000): Osteoporosis. Pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. *Rheum Dis North Am* 26(3): 569-91
- Kirchgatterer A., Aschi G., Knoflach P. (2000): Steroi-ibduced osteoporosis: pathogenesis and therapeutic consequences. *Acta Med Austriaca* 27(1): 23-26
- Kruse H.-P. (1990): Klinik und Diagnose der Osteoporose. *Osteomobil J* 2: 6-11
- Laitinen K., Taube T (1999): Clodronate as a cause of aminotransferase elevation. *Osteoporos Int* 10(2): 120-22
- Lane J.M., Russell L., Khan S.N. (2000): Osteoporosis. *Clin Orthop* 372: 139-50
- Lawrence G., Raisz M.D. (1997): The Osteoporosis Revolution. *Ann Intern Med* 126: 458-62
- Lehmann R., Allolio B. (1998): Osteoporose-Therapie. Ein pluralistischer Ansatz. *Der Internist* 12: 1253-63
- Lems W.F., Jacobs W.G., Bijlsma W.J., Veen van G.J.M., Houben H.H.M.L., Haanen H.C.M., Gerrits M.I., Rijn H.J.M. (1997): Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? *Ann Rhaum Dis* 56: 357-63
- Lentz C. (1994): Bisphosphonate - ein Beitrag zur Lebensqualität. *Health News* 9-10: 1-2
- Liberman U., Weiss S., Brill J., Minne H., Quan H., Bell N. (1995): Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 333: 1437-43

- Looker A.C., Bauer D.C., Chesnut C.H., Gundberg C.M., Hochberg M.C., Klee G., Kleerekoper M., Watts N.B., Bell N.H. (2000): Clinical Use of Biochemical Markers of Bone Remodeling: Current Status and Future Directions. *Osteoporos Int* 11: 467-80
- Lüpke N.P. (1997): Therapie der Osteoporose und Frakturprävention mit Bisphosphonaten. *Seminar Hausarztpraxis* 2: 37-38
- Marc J., Prezelj J., Kornel R., Kocijancic A. (1999): VDR genotype and response to etidronate therapy in late postmenopausal women. *Osteoporos Int* 10(4): 303-06
- McLaren A.M., Hordon L.D., Bird H.A., Robins S.P. (1992): Urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen in patients with osteoporosis and the effects of bone fracture. *Ann Rheum Dis* 51: 648-51
- Meiner S.E. (1999): An expanding landscape. Osteoporosis. Treatment options today. *Adv Nurse Pract* 7(7): 26-31
- Melton L.J.3rd, Khosla S., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Riggs B.L. (1997): Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 12(7): 1083-91
- Meyer-Sabellek M., Pollähne W. (2001): Aktuelle Therapie der Osteoporose unter Berücksichtigung der auf Evidenz basierenden Medizin. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 44(1): 60-66
- Miller P.D., Erickson A.L. (1995): Die intermittierende Zyklische Langzeittherapie (ICT) der Postmenopausalen Osteoporose (PMO) mit Etidronat. *Calcif Tissue Int* 56,5
- Mueller A., Stein G., Hein G., Lehmann G. (1999): Investigations of bone turnover in renal osteopathie. *Eur J Med Res*: 78-84
- Olmos J.M., De-Vega T., Perera L., Riancho J.A., Amado J.A., Gonzalez M.J. (1999): Etidronate inhibits the production of IL-6 by osteoblast-like cells. *Find Exp Clin Pharmacol* 21(8): 519-22
- Orwoll E.S. (1998): Osteoporosis in men. *Metab Clin North Am* 27(2):349-67
- Orwoll E., Ettinger M., Weiss S., Miller P., Kendler D., Graham J., Adami S., Weber K., Lorence R., Pietschmann P., Vandormael K., Lombardi A. (2000a): Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 343(9): 604-10
- Orwoll E.S., Bevan L., Phipps K.R. (2000b): Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 11(10): 815-21
- Pecherstorfer M., Ludwig H., Schlosser K., Buck S., Huss H.J., Body J.J. (1996): Administration of the bisphosphonate ibandronate by intravenous bolus injection. *J Bone Miner Res* 11(5): 587-93
- Pedersen B.J., Schlemmer A., Hassager C., Christiansen C. (1995): Changes in the Carboxyl-Terminal Propeptide of Type I Procollagen and Other Markers of Bone Formation Upon Five Days of Bed Rest. *Bone* 17(1): 91-95

- Pedrazzoni M., Alfano F.S., Fantuzzi M., Girasole G., Campanini C., Basini G., Passeri M. (1995): Acute effects of bisphosphonates on new and traditional markers of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 57(1): 25-29
- Pfeifer M., Lehmann R., Minne H.W. (2001): Therapy of osteoporosis from the viewpoint of evidence-based medicine. *Med Klein* 96(5): 270-80
- Pietschmann P., Peterlik M. (1999): Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose. *Radiologe* 39: 228-34
- Platen P. (1998): Osteoporose und Sport. *T&E Sport+Medizin* 10: 15-19
- Plosker G.L., Goa K.L. (1994): Clodronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 47(6): 945-82
- Plotkin L.I., Weinstein R.S., Parfitt A.M., Roberson P.K., Manolagas S.C., Bellido T. (1999): Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 104(10): 1363-74
- Pollähne W., Minne H.W. (2001): Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 44: 32-36
- Porras A.G., Holland S.D., Gertz B.J. (1999): Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet* 36(5): 315-28
- Puente del A., Scognamiglio A., Itto E., Ferrara G., Oriente P. (2000): Intramuscular clodronate in nonresponders to oral alendronate therapy for osteoporosis. *J Rheumatol* 27(8): 1980-93
- Raisz L., Smith J.-A., Trahiotis M., Fall P., Shoukri K., DiGennaro J., Sacco-Gibson N. (2000): Short-Term Risedronate Treatment in Postmenopausal Women: Effects on Biochemical Markers of Bone Turnover. *Osteoporos Int* 11: 615-20
- Ravn P., Clemmesen B., Riis B.J., Christiansen C. (1996): The Effect on Bone Mass and Bone Markers of Different Doses of Ibandronate: A New Bisphosphonate for Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A 1 Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Finding Study. *Bone* 19(5): 527-33
- Reginster J.Y. (1999): Treatment of Osteoporosis: where are we and where are we going to. *Morphologie* 83(261): 41-45
- Resch H., Pietschmann P., Pietschmann F., Neiger E., Bernecker P., Baumann J.L., Krexner E., Battmann A., Willvonseder R. (1994): Effekte einer zyklischen Behandlung mit Clodronat und Monofluorophosphat auf die biochemischen Marker des Knochenbaus und die Knochenmasse bei Patienten mit kortikoidinduzierter Osteoporose. *Bone Miner* 25: 75
- Reszka A.A., Halasy N.J., Masarachia P.J., Rodan G.A. (1999): Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce cathepsin cleavage of mst1 kinase during apoptosis. A

link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 274(49): 34967-73

- Rico H., Amo C., Revilla M., Arribas I., Gonzales-Riola J., Villa L.F., Rodriguez-Puyol M. (1994): Etidronate versus clodronate in the prevention of postovariectomy bone loss. An experimental study in rats. *Clin Exp Rheumatol* 12(3): 301-04
- Riggs B.L., Melton L.J.3rd (1988): Osteoporosis. Etiology, Diagnosis and Management. Raven Press, New York, 1988
- Ringe J.D. (1996): Alendronsäure. Neue Perspektiven in der Therapie der Osteoporose. *Arzneimitteltherapie* 12: 354-59
- Ringe J.D. (1997): Frauen in der Postmenopause haben häufig ein Vitamin-D-Defizit. *Forschung und Praxis* 236: 21-22
- Ringe J.D., Dorst A.J. (1998): Osteoporosis in the man: diagnosis and therapy. *Ther Umsch* 55(11): 717-23
- Ringe J.D., Dorst A.J. (2000): Reduktion osteoporotischer Wirbelfrakturen durch moderne Bisphosphonate bereits im ersten Therapiejahr. *Arzneimitteltherapie* 11: 333-36
- Rogers M. (1999): New Data on the Mechanism of Action of Bisphosphonates. *Cell Biology* 96: 133-38
- Rogers M.J., Gordon S., Benford H.L., Coxon F.P., Luckman S.P., Monkkonen J., Frith J.C. (2000): Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. *Suppl.Cancer* 88(12): 1961-78
- Rossini M., Braga V., Gatti D., Gerardi D., Zamberlan N., Adami S. (1999): Intramuscular clodronate therapy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 24(2): 125-29
- Russell R.G., Rogers M.J. (1999): Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 25(1): 97-106
- Sambrook P.N. (2000a): Corticosteroid osteoporosis. *Z Rheumatol* 59 Suppl 1: 45-47
- Sambrook P.N., Eisman J.A. (2000b): Osteoporosis prevention and treatment. *Med J Aust* 172(5): 226-29
- Scane A.C., Sutcliffe A.M., Francis R.M. (1993): Osteoporosis in men. *Baillieres Clin Rheumatol* 7(3): 589-601
- Schapira D., Schapira C. (1992): Osteoporosis: the evolution of a scientific term. *Osteoporos Int* 2(4): 164-67
- Schlosser K., Scigalla P. (1997): Biochemical markers as surrogates in clinical trials in patients with metastatic bone diseases and osteoporosis. *Scand J Clin Lab Invest* 57 Suppl 227: 21-28

- Schmidt R.F., Thews G. (1995): Physiologie des Menschen. 26.Aufl, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-NewYork, 1995
- Schnitzer T. Bone H.G., Crepaldi G., Adami S., McClung M., Kiel D., Felsenberg D., Recker R.R., Tonino R.P., Roux C. (2000): Therapeutic equivalence of alendronate 70mg once-weekly and alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging Milano 12(1): 1-12
- Seeman E. (1997a): Do men suffer with osteoporosis? Aust Fam Physician 26(2): 135-43
- Seeman E. (1997b): Osteoporosis in men. Baillieres Clin Rheumatol 11(3): 613-29
- Seeman E. (1999): The structural basis of bone fragility in men. Bone 25(1): 143-47
- Seibel M.J. (1992): Hydroxy-Pyridinium „Crosslinks“ im Urin als spezifische Marker der Knochenresorption bei metabolischen Knochenerkrankungen. Klin Lab 11(38): 642-43
- Seibel M.J., Raue F. (1996): Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung bei der Osteoporose-Diagnostik. Endokrinolog Inform 20(1): 4-11
- Semmler J. (1990): Risiko Osteoporose und Prävention. Osteomobil J 2: 3-6
- Sharpe M., Noble S., Spencer C.M. (2001): Alendronate: an update of its use in osteoporosis. Drugs 61(7): 999-1039
- Siddiqui N.A., Shetty K.R., Duthie E.H. (1999): Osteoporosis in older men: discovering when and how to treat it. Geriatrics 54(9): 20-22
- Skjostad J.B. (1997): Bone markers-when can they be useful. Tidsskr Nor Laegeforen 117(22): 3228-29
- Statz A. (1990): Gesundheitspolitische Aspekte der Osteoporose. Osteomobil J 2: 2
- Storm T., Thamsborg G., Steiniche T., Genant H.K., Sorensen O.H. (1990): Die Wirkung einer intermittierenden zyklischen Etidronat-Behandlung auf Knochenmasse und Frakturhäufigkeit bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose. New Engl J Med 322: 1265-71
- Thiebaud D., Kriegbaum H., Huss H., Christiansen C., Burckhardt P. (1996): Intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos: 321-25
- Thiebaud D., Burckhardt P., Kriegbaum H., Huss H., Mulder H., Juttmann J.R., Schoter K.H. (1997): Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Am J Med 103(4): 298-307
- Tobias J.H., Laversuch C.V., Wilson N., Robins S.P. (1996): Neridronate preferentially suppresses the urinary excretion of peptide-bound deoxypyridinoline in postmenopausal women. Calcif Tissue Int 59(5): 407-09

- Tonino R.P., Meunier P.J., Emkey R., Rodriguez-Portales J.A., Menkes C.-J., Wasnich R.D., Bone H.G., Santora A.C., Wu M., Desai R., Ross P.D. (2000): Skeletal Benefits of Alendronate: 7-Year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women. *J Clin Endocrinol Metab* 86(9): 3109-15
- Toth M., Tulassay Z. (2000): Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Orv Hetil* 141(5): 219-23
- Tsai K.S., Hsu S.H., Yang R.S, Cheng W.C., Chieng P.U. (1999): The effectiveness of cyclic and continuous oral clodronate therapy on bone density and markers in osteopenic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 64(5): 384-88
- Wallace J.L., McKnight W., Bastaki S., Blank M.A. (1999): N-bisphosphonates cause gastric epithelial injury independent of effects on the microcirculation. *Aliment Pharmacol Ther* 13(12): 1675-82
- Warncke G., Henning H.V. (1992): Bisphosphonate. *Internist* 33: 441-45
- Watts N.B., Harris S.T., Genant H.K., Wasnich R.D., Miller P.D., Jackson R.D., Licata A.A., Ross P., Woodson G.C., Yanover M.J., Mysiw J., Kohse L., Rao M.B., Steiger P., Richmond B., Chesnut C.H. (1990): Die intermittierende zyklische Etidronatbehandlung bei postmenopausaler Osteoporose. *N Engl J Med* 323: 73-79
- Watts N.B. (1998): Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27(2): 419-39
- Watts N.B. (2001a): Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 27(1): 197-214
- Watts N.B., Jenkins D.K., Visor J.M., Casal D.C., Geusens P. (2001b): Comparison of Bone and Total Alkaline Phosphatase and Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated with Alendronate. *Osteoporos Int* 12: 279-88
- Watts N.B., Adami S., Chesnut C. (2001c): Risedronat reduziert das Risiko von klinischen Wirbelkörperfrakturen in nur 6 Monaten. *JBMR* 16, Suppl.1: 409
- Weber T.J., Drezner M.K. (2001): Effect of alendronate on bone mineral density in male idiopathic osteoporosis. *Metabolism* 50(8): 912-15
- Westphal K. (1996): Aktuelle Daten zur Osteoporose-Therapie: die FIT-Studie. *Opinion* 1(1): 1-4
- Willvonseder R., Resch H. (1990): Perspektiven der Therapie mit Diphosphonaten bei nicht malignen Erkrankungen. *Z Gerontol* 23: 39-42
- Wimalawansa S.J. (1995): Kombination aus Östrogen und Etidronat bei der Osteoporoseprophylaxe wirksam und verträglich. *Am J Med* 99: 36-42
- Woo T., Adachi J.D. (2001): Role of bisphosphonates and calcitonin in the prevention and treatment of osteoporosis. *Baillieres Best Pract Clin Rheumatol* 15(3): 469-81

- Yilmaz N., Bayram M., Erbagci A.B., Kilincer M.S. (1999): Diagnostic value of biochemical markers of bone turnover and postmenopausal osteoporosis. Clin Chem Lab Med 37(2): 137-43
- Zarate A., Basurto L., Fanghanel G. (2000): Osteoporosis in male is frequently overlooked risk. Gac Med Max 136(1): 83-86
- Ziegler R. (1993): Die Therapie der Osteoporose mit Bisphosphonaten. medwelt 44: 114-17
- Ziegler R. (1998): Medikamentöse Therapie der Osteoporose. T&E Sport+Medizin 10: 20-25
- Zwick Y. (1996): Ibandronate in the Treatment of Osteoporosis. Osteo-News: 1-4

7. Anhang

Tab.7.1 Mittelwert sowie Standardabweichung in g/cm^3 mal 10^{-2} der Differenz der Knochendichte nach einjähriger Therapie mit verschiedenen Bisphosphonaten im Vergleich zum Ausgangswert bei weiblichen Patienten mit Osteoporose

	<i>Clodronat</i>	<i>Ibandronat</i>	<i>Alendronat</i>	<i>Etidronat</i>
LWS	1,9+/-3,9 n=31, ($p \leq 0,01$)	2,2+/-3,8 n=48, ($p \leq 0,01$)	3,6+/-2,8 n=43, ($p \leq 0,01$)	3,0+/-2,7 n=43, ($p \leq 0,01$)
Trochanter	0,7+/-2,8 n=31	1,5+/-3,1 n=45, ($p \leq 0,01$)	1,5+/-2,3 n=44, ($p \leq 0,01$)	1,2+/-2,3 n=45, ($p \leq 0,01$)
Schenkelhals	0,0+/-2,5 n=31	1,2+/-3,3 n=45, ($p \leq 0,01$)	1,4+/-3,1 n=44, ($p \leq 0,01$)	0,0+/-2,6 n=45

Tab.7.2 Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der Knochendichte bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter der einjährigen Therapie mit verschiedenen Bisphosphonaten

	<i>Clodronat</i>	<i>Ibandronat</i>	<i>Alendronat</i>	<i>Etidronat</i>
LWS	2,50% ($p \leq 0,01$)	3,00% ($p \leq 0,01$)	4,90% ($p \leq 0,01$)	4% ($p \leq 0,01$)
Trochanter	1,30%	2,80% ($p \leq 0,01$)	2,70% ($p \leq 0,01$)	2,10% ($p \leq 0,01$)
Schenkelhals	0,00%	2,00% ($p \leq 0,01$)	2,20% ($p \leq 0,01$)	0,00%

Tab.7.3 Mittelwert sowie Standardabweichung in g/cm^3 mal 10^{-2} der Differenz der Knochendichte nach einjähriger Therapie mit verschiedenen Bisphosphonaten im Vergleich zum Ausgangswert bei männlichen Patienten mit Osteoporose

	<i>Clodronat, n=4</i>	<i>Ibandronat, n=14</i>	<i>Alendronat, n=7</i>	<i>Etidronat, n=5</i>
LWS	5,7+/-3,1 ($p \leq 0,05$)	3,3+/-4,1 ($p \leq 0,05$)	3,0+/-4,4	3,5+/-2,6 ($p \leq 0,05$)
Trochanter	1,1+/-9,4 ($p \leq 0,05$)	1,0+/-2,5	0,7+/-2,8	-0,2+/-1,9
Schenkelhals	3,9+/-2,8 ($p \leq 0,05$)	-1,6+/-2,5 ($p \leq 0,05$)	1,1+/-2,5	-1,7+/-1,5 ($p \leq 0,05$)

Tab.7.4 Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der Knochendichte bei männlichen Patienten mit Osteoporose unter der einjährigen Therapie mit verschiedenen Bisphosphonaten

	<i>Clodronat</i>	<i>Ibandronat</i>	<i>Alendronat</i>	<i>Etidronat</i>
LWS	8,3 ($p \leq 0,05$)	4,5 ($p \leq 0,05$)	4,1	4,6 ($p \leq 0,05$)
Trochanter	2 ($p \leq 0,05$)	1,8	0,4	-0,4
Schenkelhals	5,9 ($p \leq 0,05$)	-2,4 ($p \leq 0,05$)	1,6	-2,3 ($p \leq 0,05$)

Tab.7.5 Veränderung der Mittelwerte der AP bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter einjähriger Therapie mit verschiedenen Bisphosphonaten

Alkalische Phosphatase SI-Einheit: μkat/L	<i>Clodronat</i> <i>(n=29)</i>	<i>Ibandronat</i> <i>(n=53)</i>	<i>Alendronat</i> <i>(n=13)</i>	<i>Etidronat</i> <i>(n=17)</i>
zu Beginn	1,8+/-0,46	2,04+/-0,81	1,7+/-0,44	1,85+/-0,53
nach 6 Monaten	1,9+/-0,54	1,86+/-0,84	1,46+/-0,28	1,74+/-0,55
nach 12 Monaten	1,83+/-0,54	1,8+/-0,64	1,41+/-0,34	1,63+/-0,43

Tab.7.6 Veränderung der Mittelwerte der AP bei männlichen Patienten mit Osteoporose unter einjähriger Therapie mit verschiedenen Bisphosphonaten

Alkalische Phosphatase SI-Einheit: μkat/L	<i>Clodronat</i> <i>(n=3)</i>	<i>Ibandronat</i> <i>(n=18)</i>	<i>Alendronat</i> <i>(n=5)</i>	<i>Etidronat</i> <i>(n=2)</i>
zu Beginn	1,83+/-0,57	1,92+/-0,49	1,95+/-1,03	2,43+/-1,01
nach 6 Monaten	1,67+/-0,44	1,86+/-0,64	1,44+/-0,18	2,62+/-1,36
nach 12 Monaten	1,57+/-0,23	1,83+/-0,66	1,37+/-0,25	2,28+/-0,96

Tab.7.7 Veränderung der Mittelwerte sowie des Standardfehlers des Osteocalcins bei Patienten mit Osteoporose unter einjähriger Ibandronattherapie

Osteocalcin in ng/ml	<i>Zu Beginn</i>	<i>Nach 6 Monaten</i>	<i>Nach 12 Monaten</i>
Weiblich (n=45)	5,01+/-2,7 SFM=0,4	4,12+/-2,6 SFM=0,38	3,78+/-2,5 SFM=0,37
Männlich (n=17)	5,38+/-2,6 SFM=0,64	3,76+/-2,1 SFM=0,51	3,07+/-1,3 SFM=0,32

Tab.7.8 Veränderung der Mittelwerte sowie deren Standardfehler des PICP bei Patienten mit Osteoporose unter einjähriger Ibandronattherapie

PICP in ng/ml	<i>Zu Beginn</i>	<i>Nach 6 Monaten</i>	<i>Nach 12 Monaten</i>
<i>weiblich (n=41)</i>	87,15+/-28,79 SFM=4,5	83,53+/-52,99 SFM=8,3	73,49+/-34,72 SFM=5,4
<i>männlich (n=9)</i>	74,07+/-26,88 SFM=9,0	59,27+/-18,7 SFM=6,2	50,13+/-23,43 SFM=7,8

Tab.7.9 Entwicklung der Mittelwerte sowie der Standardabweichung des PICP in ng/ml bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter der Therapie mit verschiedenen Bisphosphonaten

Bisphosphonat	zu Beginn	nach 6 Monaten
Clodronat, n=9	93,13+/-16,37	86,24+/-18,21
Ibandronat, n=41	87,15+/-28,79	83,53+/-52,99

Tab.7.10 Veränderung der Mittelwerte sowie deren Standardfehler des PTH bei Patienten mit Osteoporose unter einjähriger Ibandronattherapie

Parathormon in pg/ml	Zu Beginn	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
<i>weiblich, n=42</i>	29,98+/-16,9 SFM=2,6	32,81+/-19,6 SFM=3,0	35,93+/-31,3 SFM=4,8
<i>männlich, n=16</i>	31,21+/-19,6 SFM=4,9	28,1+/-15,2 SFM=3,8	25,72+/-10,7 SFM=2,7

Tab.7.11 Veränderung der Mittelwerte sowie der Standardabweichung der Pyridinium-Crosslinks bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter einjähriger Ibandronattherapie aus dem Serum

Pyridinium-Crosslinks im Serum	<i>Pyridinolin (Pyd in nmol/l) n=40</i>	<i>Desoxypyridinolin (Dpyd in nmol/l), n=40</i>	<i>Pyd/Dpyd</i>
<i>zu Beginn</i>	8,66+/-9,24	6,68+/-6,01	2,71+/-4,14
<i>nach 6 Monaten</i>	8,58+/-10,74	6,55+/-6,35	2,76+/-3,65
<i>nach 12 Monaten</i>	7,14+/-6,91	6,65+/-7,54	2,07+/-1,88

Tab.7.12 Veränderung der Mittelwerte sowie der Standardabweichung der Pyridinium-Crosslinks bei männlichen Patienten mit Osteoporose unter einjähriger Ibandronattherapie aus dem Serum

Pyridinium-Crosslinks im Serum	Pyridinolin (Pyd in nmol/l) n=9	Desoxypyridinolin (Dpyd in nmol/l), n=9	Pyd/Dpyd n=9
<i>zu Beginn</i>	5,74+/-2,55	4,65+/-7,14	3,12+/-2,37
<i>nach 6 Monaten</i>	5,64+/-2,44	3,1+/-3,17	3,12+/-3,02
<i>nach 12 Monaten</i>	5,28+/-3,44	3,09+/-2,23	3,02+/-3,24

Tab.7.13 Veränderung der Mittelwerte sowie der Standardabweichung der Pyridinium-Crosslinks im Verhältnis zum Kreatinin bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter einjähriger Ibandronattherapie aus dem Urin

Pyridinium-Crosslinks in nmol/mmol/Krea aus dem Urin	Pyd/Krea n=37	Dpyd/Krea n=37	Pyd/Krea/Dpyd/Krea n=37
<i>zu Beginn</i>	59,44+/-58,41	12,29+/-7,61	4,45+/-1,92
<i>nach 6 Monaten</i>	49,64+/-39,33	13,01+/-8,37	4,15+/-1,8
<i>nach 12 Monaten</i>	43,64+/-38,1	10,41+/-4,8	4,24+/-1,89

Tab.7.14 Veränderung der Mittelwerte sowie der Standardabweichung der Pyridinium-Crosslinks im Verhältnis zum Kreatinin bei männlichen Patienten mit Osteoporose unter einjähriger Ibandronattherapie aus dem Urin

Pyridinium-Crosslinks in nmol/mmol/Krea aus dem Urin	Pyd/Krea n=8	Dpyd/Krea n=8	Pyd/Krea/Dpyd/Krea n=8
<i>zu Beginn</i>	45,88+/-24,22	10,07+/-4,58	4,49+/-1,24
<i>nach 6 Monaten</i>	41,06+/-20,07	8,76+/-4,75	4,85+/-1,25
<i>nach 12 Monaten</i>	33,44+/-16,13	6,62+/-3,66	5,68+/-2,45

Tab.7.15 Entwicklung der Pyridinium-Crosslinks in nmol/l Serum bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter der Therapie mit Clodronat innerhalb von 6 Monaten

n=9	<i>zu Beginn</i>	<i>nach 6 Monaten</i>
Pyd	5,29+/-2,25	5,98+/-2,17
Dpyd	15,38+/-10,45	15,24+/-11,68
Pyd/Dpyd	1,21+/-2,46	0,64+/-0,43

Tab.7.16 Entwicklung der Pyridinium-Crosslinks aus dem Urin in nmol/mmol Krea bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter der Therapie mit Clodronat innerhalb von 6 Monaten

n=10	<i>zu Beginn</i>	<i>nach 6 Monaten</i>
Pyd/Krea	41,26+/-12,54	44,23+/-25,19
Dpyd/Krea	11,35+/-4,18	11,48+/-8,18
Pyd/Krea/ Dpyd/Krea	3,86+/-0,95	4,99+/-3,98

Tab.7.17 Veränderung der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen der Knochendichte in g/cm³ bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter einjähriger Clodronattherapie mit verschiedenen Dosierungen

		1,6g/Woche p.o., n=16	0,8g/Woche p.o., n=13	0,4g i.v., n=2
<i>zu Beginn</i>	Schenkelhals	0,668+/-0,106	0,655+/-0,08	0,49+/-0,073
<i>nach 1 Jahr</i>		0,662+/-0,102	0,658+/-0,078	0,51+/-0,076
<i>zu Beginn</i>	Trochanter	0,563+/-0,073	0,553+/-0,081	0,298+/-0,07
<i>nach 1 Jahr</i>		0,563+/-0,086	0,561+/-0,092	0,352+/-0,037
<i>zu Beginn</i>	LWS	0,779+/-0,217	0,735+/-0,213	0,454+/-0,031
<i>nach 1 Jahr</i>		0,784+/-0,106	0,761+/-0,104	0,539+/-0,027

Tab.7.18 Veränderung der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen der Knochendichte in g/cm³ bei weiblichen Patienten mit Osteoporose unter zweijähriger oraler Clodronattherapie mit verschiedenen Dosierungen

	Schenkelhals		Trochanter		LWS	
	1,6g/Woche n=7	0,8g/Woche n=12	1,6g/Woche n=7	0,8g/Woche n=12	1,6g/Woche n=7	0,8g/Woche, n=12
<i>zu Beginn</i>	0,641 +/-0,112	0,642 +/-,067	0,563 +/-0,076	0,553 +/-,09	0,726 +/-0,099	0,732 +/-0,11
<i>nach 1 Jahr</i>	0,651 +/-0,122	0,647 +/-0,071	0,567 +/-,098	0,561 +/-,096	0,754 +/-0,115	0,759 +/-0,109
<i>nach 2 Jahren</i>	0,634 +/-0,114	0,636 +/-,083	0,56 +/-,092	0,564 +/-,089	0,75 +/-0,114	0,757 +/-0,103

Tab.7.19 Differenz der Mittelwerte der Knochendichte in g/cm³ im Vergleich zum Ausgangswert unter der zweijährigen Therapie mit verschiedenen Clodronatdosierungen bei weiblichen Patienten mit Osteoporose

	0,4g i.v., n=2, 1.Jahr	0,8g p.o., n=13, 1.Jahr	0,8g p.o., n=12, 2.Jahr	1,6g p.o., n=16, 1.Jahr	1,6g p.o., n=7, 2.Jahr
LWS	0,085+/-0,004	0,026+/-0,035	-0,002+/-0,019	0,005+/-0,035	-0,003+/-0,027
Trochan- ter	0,053+/-0,033	0,008+/-0,031	0,003+/-0,024	0+/-0,02	-0,007+/-0,024
Schenkel- hals	0,018+/-0,003	0,003+/-0,021	-0,011+/-0,023	-0,006+/-0,028	-0,017+/-0,028

Tab.7.20 Veränderung der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen der Knochendichte in g/cm^3 bei männlichen Patienten mit Osteoporose unter zweijähriger oraler Clodronattherapie mit verschiedenen Dosierungen

	Schenkelhals		Trochanter		LWS	
	1,6g/Wochen	0,8g/Woche	1,6g/Woche	0,8g/Woche	1,6g/Woche	0,8g/Woche
	n=1	n=3	n=1	n=3	n=1	n=3
zu Beginn	0,702	0,642 +/-0,032	0,494	0,559 +/-0,072	0,649	0,699 +/-0,026
nach 1 Jahr	0,774	0,669 +/-0,054	0,514	0,567 +/-0,064	0,735	0,747 +/-0,023
nach 2 Jahren	0,767	0,626 +/-0,064	0,512	0,571 +/-0,078	0,728	0,726 +/-0,024

Tab.7.21 Differenz der Mittelwerte der Knochendichte in g/cm^3 im Vergleich zum Ausgangswert unter der zweijährigen Therapie mit verschiedenen Clodronatdosierungen bei männlichen Patienten mit Osteoporose

	1,6g p.o., n=1	1,6g p.o., n=1	0,8g p.o., n=3	0,8g p.o., n=3
	1.Jahr	2.Jahr	1.Jahr	2.Jahr
LWS	0,086	-0,007	0,048+/-0,03	-0,021+/-0,017
Trochanter	0,02	-0,002	0,008+/-0,009	0,004+/-0,023
Schenkelhals	0,072	-0,007	0,003+/-0,022	-0,043+/-0,039

Tab.7.22 Entwicklung der Mittelwerte der Alkalischen Phosphatase in $\mu\text{kat/l}$ unter zweijähriger Therapie mit verschiedenen Dosierungen Clodronat bei weiblichen Patienten mit Osteoporose

Monate	0	6	12	18	24
0,8g pro Woche p.o.	1,99+/-0,39	2,14+/-0,5	1,88+/-0,51	2,04+/-0,74	1,8+/-0,51
n=10	SFM:0,12	SFM: 0,16	SFM: 0,16	SFM:0,23	SFM: 0,16
1,6g pro Woche p.o.	1,65+/-0,54	1,61+/-0,62	1,43+/-0,47	1,59+/-0,66	1,51+/-0,53
n=5	SFM:0,24	SFM: 0,28	SFM:0,21	SFM:0,29	SFM: 0,24

Tab.7.23 Entwicklung der Mittelwerte der Alkalischen Phosphatase in $\mu\text{kat/l}$ unter zweijähriger Therapie mit 0,8g Clodronat pro Woche bei männlichen Patienten mit Osteoporose

Monate	0	6	12	18	24
0,8g, pro Woche p.o., n=3	1,83+/-0,57	1,69+/-0,44	1,57+/-0,23	1,68+/-0,18	1,83+/-0,26

Tab.7.24 Entwicklung der Mittelwerte des PICP in ng/ml unter zweijähriger Clodronattherapie mit verschiedenen Dosierungen bei weiblichen Patienten mit Osteoporose

Dosis Clodronat	n	zu Beginn	nach 6 Monaten	n	zu Beginn	nach 24 Monaten
1,6g pro Woche	3	92,37+/-15,97	80,21+/-15,11	4	116,96+/-33,72	97,99+/-19,62
0,8g pro Woche	6	93,51+/-18,06	89,25+/-20,16	3	106,71+/-28,45	74,84+/-21,86

Tab.7.25 Entwicklung der Pyridinium-Crosslinks in nmol/mmol Krea aus dem Urin bei weiblichen Patienten unter zweijähriger Clodronattherapie

	Pyd/Krea		Dpyd/Krea		Pyd/Krea/Dpyd/Krea	
	1,6g, n=4	0,8g, n=3	1,6g, n=4	0,8g, n=3	1,6g, n=4	0,8g, n=3
zu Beginn	42,72 +/-8,15	42,46 +/-4,29	11,31 +/-2,94	12,39 +/-2,1	3,89 +/-0,65	3,45 +/-0,22
nach 2 Jahren	46,47 +/-2,32	42,17 +/-4,14	11,15 +/-1,81	12,28 +/-1,71	4,26 +/-0,75	3,46 +/-0,43

Tab.7.26 Entwicklung der Pyridinium-Crosslinks in nmol/l Serum bei weiblichen Patienten unter zweijähriger Clodronattherapie

	Pyd		Dpyd		Pyd/Dpyd	
	1,6g, n=4	0,8g, n=3	1,6g, n=4	0,8g, n=3	1,6g, n=4	0,8g, n=3
zu Beginn	4,82+/-1,52	4,2+/-0,95	8,46+/-11,41	17,63+/- 10,27	2,07+/-2,09	0,3+/-0,19
nach 2 Jahren	5,47+/-1,63	4,27+/-0,74	17,01+/- 12,31	2,72+/-1,98	0,48+/-0,27	2,19+/-1,33

Danksagung

Herrn Prof.Hein und Frau Dr.Lehmann danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Für die Bereitstellung des Aktenmaterials danke ich dem Personal der rheumatologisch-osteologischen Poliklinik sowie den Mitarbeitern des Archivs der Klinik für Innere Medizin der FSU Jena.

Mein besonderer Dank gilt zudem Herrn Dr.Müller, Annett Schubert und den weiteren zahlreichen Kollegen des rheumatologisch-osteologischen Forschungslabors der FSU Jena, die mir sowohl bei der Bestimmung der biochemischen Knochenumbau-marker als auch bei Datenauswertung tatkräftig zur Seite standen. Ich danke ihnen für die Einarbeitung in die Laborarbeit sowie für die Bereitstellung von Arbeitsplatz und –mitteln. Durch ihre Hilfsbereitschaft und Offenheit für Gespräche erleichterten sie mir maßgeblich die tägliche mühsame Arbeit und sorgten für ein freundliches und fruchtbares Arbeitsklima.

Ein spezieller Dank geht an Frau Brandstädt vom Institut für Medizinische Statistik der FSU Jena, die mich mit unermüdlicher Geduld bei der statistischen Datenauswertung unterstützte.

Des weiteren möchte ich mich bei allen weiteren Mitarbeitern der FSU Jena bedanken, die durch ihre Hilfsbereitschaft zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für viele fachliche und wissenschaftliche Impulse und Anregungen möchte ich meinen Freunden und Kommilitonen Peter Charbel-Issa und Christian Boelzner danken.

Für das Korrekturlesen sei Dr.Susanne Wiese und Max Moergel recht herzlich gedankt.

All denen, die mir in der ganzen Zeit privat zur Seite standen, erwähnt sei hier vor allem Matthias Wiese, gilt des weiteren mein besonderer Dank. Ganz besonders danke ich auch meiner Familie für die zahlreichen Hinweise sowie für die finanzielle Unterstützung.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Dr.G.Lehmann, Prof.G.Hein, Dr.A.Müller, A.Schubert, Dr.M.Brandstädt,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

das ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, den

Anne Perko

Lebenslauf

Perko, Anne

08.07.1976	Frankfurt/Oder
1983-1991	Polytechnische Oberschule/Regelschule Erfurt
1991-1995	Gymnasium Erfurt
1995	Abitur
9/1995-11/2001	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
8.11.01	3.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Seit 01.12.01	Ärztin im Praktikum, Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Helios Klinikum Erfurt

Erfurt, den

Anne Perko